TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Dr P.-F. ARMAND-DELILLE

MAI 1913

PARIS
MASSON ET Cie, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 120

1913

TITRES ET FONCTIONS

FACULTÉ DE MÉDECINE

Docteur en Médecine, le 15 juillet 1903. Médaille de bronze de la Faculté de Médecine.

Chef de Clinique adjoint à la Faculté (Médecine infantile), le 1er juillet 1904.

Chef de Clinique titulaire de la Faculté (Médecine infantile), le 1er juillet 1906.

HOPITAUX DE PARIS

Externe des hôpitaux.

Interne des hôpitaux (1899).

Médecin assistant à la consultation de médecine de l'hôpital Necker (1908).

Suppléances des chefs de services dans les hôpitaux. — Prof. Dejerine, Salpêtrière (1909). Drs Barbier et Lesage (hôpital Hérold, 1910 et 1911). — Prof. Thoinot et Dr Rist (hôpital Laënnec, 1912).

Médecin assistant du Dispensaire Léon Bourgeois à l'hôpital Laënnec (1912).

RÉCOMPENSES

Lauréat de l'Association pour l'avancement des sciences (premier prix d'histoire naturelle au Concours général, 1892).

Médaille des épidémies (1901).

Interne lauréat (Médaille d'argent) au Concours du prix de l'Internat (1903).

Arrérages du prix Audiffret à l'Académie de Médecine (1904).

Mention au prix Marie-Chevalier, à l'Académie de Médecine (1905).

ENSEIGNEMENT

Conférences pour la Ligue contre la Tuberculose (1900).

Conférences pour la Ligue nationale contre l'alcoolisme.

Conférences au Laboratoire de Pathologie expérimentale de la Faculté (1904).

Leçons et Conférences pendant l'année scolaire et au Cours de vacances de la Clinique médicale infantile de la Faculté en 1904, 1905, 1906, 1907.

Conférences sur la Méthode de déviation du complément, à la Clinique médicale de l'hôpital Laënnec, 1909.

Professeur à l'École d'infirmières de l'Assistance publique depuis 1908 (Cours de thérapeutique infantile).

SOCIÉTÉS SAVANTES ET TITRES DIVERS

Membre de la Société de Pédiatrie.

Membre de la Société d'études scientifiques sur la tuberculose.

Membre de la Société anatomique.

Secrétaire général de l' « Œuvre de Préservation de l'Enfance contre la Tuberculose » (Œuvre Grancher), depuis 1907.

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

LISTE CHRONOLOGIQUE DES PUBLICATIONS

1. Vaste ramollissement cérébral chez un enfant, consécutif à une thrombose des sinus et de tous les affluents des veines de Galien. *Bull. Soc. Anat.*, novembre 1900.
2. Lésions du cœur dans un cas de maladie bleue. *Bull. Soc. Anat.*, décembre 1900.
3. Coïncidence d'une endocardite rhumatismale, chez un enfant de 3 ans, avec une lésion congénitale du cœur, avec M. J. Hallé. *Arch. de Méd. des Enfants*, mars 1901.
4. Névralgie sciatique traitée et guérie rapidement par la ponction lombaire et l'injection intra-rachidienne de cocaïne, avec M. Courtois-Suffit. *Soc. Méd. des Hôp.*, 26 avril 1901.
5. Un cas d'endocardite infectieuse maligne chez un enfant rhumatisant. — Présence dans le sang, pendant la vie, d'un coccobacille spécial, etc., avec M. Zuber. *Arch. de Méd. des Enfants*, mai 1901.
6. Paralysie faciale congénitale du côté droit. Agénésie de la portion périphérique du nerf facial avec agénésie des diverses parties constituantes de l'oreille du même côté. Atrophie probablement secondaire de la racine et du noyau, avec M. A.-B. Marfan. *Soc. Méd. des Hôp.*, 26 juillet 1901.
7. Méningite spinale plastique expérimentale par le poison caséifiant du bacille tuberculeux humain. *Soc. de Biol.*, octobre 1901.
8. Pleurésie diaphragmatique. — Tuberculose du diaphragme, avec M. H. Claude. *Soc. Méd. des Hôp.*, 13 décembre 1901.
9. Méningite spinale plastique expérimentale par le poison sclérosant du bacille tuberculeux. *Soc. de Biol.*, décembre 1901.
10. Examen bactériologique de la gorge au point de vue du bacille diphtérique et pseudo-diphtérique, dans 75 cas de rougeole chez l'enfant. *Arch. de Méd. des Enfants*, avril 1902.
11. Embolies intra-spinales par le poison caséifiant du bacille tuberculeux. *Soc. de Biol.*, avril 1902.
12. Réaction des méninges à certains poisons du bacille tuberculeux humain. — Recherches expérimentales. *Arch. de méd. expér.*, mai 1902.
13. Sur une variété de diplocoque dans un cas de méningite tuberculeuse, avec M. Babonneix. *Soc de Biol.*, mai 1902.
14. Cyto-diagnostic de la pleurésie sarcomateuse, avec MM. Marcel Labbé et Agninet. *Bull. Soc. Anat.*, mai 1902.

15. Trois cas de néoplasies cérébrales, avec M. Gilbert Ballet. *Nouv. Icon. de la Salpêtriere*, mai-juin 1902.

16. Du mode d'action sur les méninges des poisons locaux du bacille tuberculeux. *Soc. de Biol.*, juillet 1902.

17. De la réaction plastique des méninges aux bacilles pseudo-tuberculeux et à leur extrait éthéré. *Soc. de Biol.*, juillet 1902.

18. Toxicité intra-cérébrale pour le cobaye tuberculeux du liquide céphalo-rachidien dans la méningite tuberculeuse. *Soc. de Biol.*, juillet 1902.

19. Anévrisme sacciforme de l'orifice de l'aorte faisant saillie dans l'infundibulum pulmonaire et l'oreillette droite. — Tabes ancien. Mort par asystolie sans rupture de la poche, avec M. Jean Heitz. *Bull. Soc. Anat.*, juillet 1902.

20. Paralysie radiculaire du plexus brachial à type sensitif, par côte cervicale supplémentaire, avec M. le professeur Dejerine. *Soc. de Neurol.*, octobre 1902.

21. Expériences sur l'hyperglobulie des altitudes, avec M. A. Mayer. *Soc. de Biol.*, novembre 1902.

22. Un cas de zona à topographie rigoureusement radiculaire des 3 premières racines lombaires avec troubles de la sensibilité dans le même territoire, avec M. Jean Camus. *Soc. de Neurol.*, novembre 1902.

23. Cholestéatome du cervelet, avec M. Jean Camus. *Soc. de Neurol.*, novembre 1902.

24. Contracture fonctionnelle datant de 5 mois chez une enfant de 14 ans, guérie en 48 heures par l'isolement, avec M. Jean Camus. *Soc. de Pédiatrie*, janvier 1903.

25. Rétrécissement aortique datant d'une syphilis juvénile, avec M. Jean Heitz. *Soc. Anat.*, février 1903.

26. Splénomégalie chez un nouveau-né syphilitique, réaction myéloïde. Examen du sang, avec M. Marcel Labbé. *Soc. Méd. des Hôp.* février 1903.

27. Étude du liquide céphalo-rachidien dans le tabes, avec M. Jean Camus. *Soc. de Neurol.*, février 1903.

28. Zona à topographie radiculaire. — Lésions des racines postérieures. *Soc. de Neurol.*, février 1903.

29. A propos du cyto-diagnostic dans le tabes (Réponse à M. Widal), avec M. Jean Camus. *Soc. de Neurol.*, mars 1903.

30. Paralysie radiculaire du type Klumpke d'origine traumatique empiétant sur les II° et III° racines dorsales, avec M. Max Egger. *Soc. de Neurol.*, avril 1903.

31. Étude histologique des nerfs dans un cas de paralysie radiculaire totale du plexus brachial d'origine traumatique, avec M. Max Egger. *Soc. de Neurol.*, avril 1903.

32. Un cas d'atrophie musculaire, type Charcot-Marie, suivi d'autopsie, avec M. le professeur Dejerine. *Soc. de Neurol.*, 3 décembre 1903.

33. De l'action, sur les centres nerveux, des poisons du bacille tuberculeux humain. *Revue de la Tuberculose*, décembre 1903.

34. Rôle des poisons du bacille de Koch dans la méningite tuberculeuse et la tuberculose des centres nerveux (étude expérimentale et anatomo-pathologique). *Thèse pour le doctorat en méd.*, 1903.

35. Expériences sur l'hyperglobulie des altitudes, avec M. André Mayer. *Jour. de Physiologie et de Pathologie génér.*, mai 1904.

36. La tuberculose ganglion-pulmonaire dans l'école parisienne, avec M. le professeur Grancher et les membres de la Préservation scolaire. *Acad. de méd.* et *Bulletin médical*, juin 1904.

37. Préparation d'un sérum névrotoxique par la méthode d'immunisation rapide. *Soc. de Biol.*, 3 décembre 1904.

38. Lésions produites par les sérums névrotoxiques. *Soc. de Biol.*, 10 décembre 1904.

39. Article « Méningite tuberculeuse » du *Traité des maladies de l'enfance*, avec M. H. Méry. Masson, édit., 1904.

40. Symptômes de sclérose en plaques chez un enfant de 5 ans 1/2. *Soc. de Neurol.*, 2 février 1905.

41. Pathogénie de la sclérose tuberculeuse. *Revue de la Tuberculose*, avril 1905.

42. Deux cas de purpura à topographie radiculaire. *Soc. de Neurol.*, 6 juillet 1905.

43. Propriétés des poisons locaux du bacille tuberculeux, avec M. Huet. *Soc. de Biol.*, 16 décembre 1905.

44. Recherches expérimentales sur l'action respective et réciproque des différents poisons du bacille tuberculeux, avec M. Huet. *Congrès de la Tuberculose*, 1905. C. R. 1[re] section, p. 464.

45. Rôle des colonies de vacances dans la lutte contre la tuberculose chez l'enfant, avec M. A. Zuber. *Congrès de la Tuberculose*, 1905. C. R. 3[e] section, p. 292.

46. Syndrome de Landry avec lymphocytose du liquide céphalo-rachidien. Guérison, avec M. Denecheau. *Soc. de Neurol.*, 1[er] février 1906.

47. Lésions nerveuses cellulaires produites par le sérum névrotoxique. *Soc. de Neurol.*, 3 mai 1906.

48. Un cas de poliomyélite antérieure subaiguë de la première enfance, avec autopsie, avec M. Boudet. *Soc. de Neurol.*, 7 juin 1906.

49. Étude clinique et anatomo-pathologique d'un cas de poliomyélite diffuse subaiguë de la première enfance, avec M. Boudet. *Nouv. Icon. de la Salpêtrière*, octobre 1906.

50. Contribution à l'étude des sérums névrotoxiques et des lésions qu'ils provoquent. *Annales de l'Institut Pasteur*, octobre 1906.

51. Contribution à l'étude des poisons tuberculeux, avec M. Huet. *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, nov. 1906.

52. Tétanos au cours d'engelures ulcérées. *Soc. de Pédiat.*, novembre 1906.

53. Glossite scléreuse hérédo-syphilitique tardive, avec M. Méry. *Soc. de Pédiat.*, novembre 1906.

54. Sur la spécificité des cytotoxines, avec E. Leenhardt. Compte rendu de la *Soc. de Biol.*, 12 janvier 1907.

55. Un cas de méningite avec association de bacille de Koch et du méningocoque de Weichselbaum, avec M. Berthaux. *Soc. de Pédiat.*, avril 1907.

56. Double parésie des extenseurs de l'avant-bras chez un enfant dégénéré débile catatonique (Syndrome de débilité motrice congénitale de Dupré). *Soc. de Neurol.*, juin 1907.

57. Note sur l'ophtalmo-réaction, avec M. Méry et Mlle Giry. *Soc. Méd. des Hôp.*, novembre 1907.

58. De l'action favorable du traitement arsenical chez les nourrissons. *Soc. de Pédiat.*, décembre 1907.

59. Réaction de Wassermann dans la paralysie générale. *Soc. Méd. des Hôp.*, décembre 1907.

60. Les lésions anatomiques de l'amyotrophie spinale diffuse des nouveau-nés, avec M. Boudet. *Arch. de Méd. des enfants*, janvier 1908.

61. Sclérose cérébrale à type pseudo-bulbaire chez l'enfant, avec Mlle Giry. *Arch. de Méd. des Enfants*, février 1908.

62. Traitement de l'anémie à type chlorotique des nourrissons. *Journal des Praticiens*, 2 mai 1908.

63. Hérédo-syphilis. Mongolisme et communication interventriculaire chez un enfant de 8 mois. *Soc. de Pédiat.*, mai 1908.

64. Déviation du complément par les sérums antitoxiques. *Soc. de Biol.*, novembre 1908.

65 Un cas de nanisme d'origine distbyroïdienne probable. *Soc. de Pédiat.*, 15 décembre 1908.

66. La valeur du diagnostic précoce de la tuberculose infantile par la méthode de Grancher confirmée par l'ophtalmo-réaction, avec MM. H. Méry et L. Dufestel. *Acad. de méd.* et *Bulletin médical*, 1908, n° 97.

67. Asphyxie par spasme glottique et hypersécrétion naso-pharyngée de cause medicamenteuse. *Soc de Pédiat.*, 19 janvier 1909.

68. Anémie splénomégalique avec fragilité globulaire, avec M. Feuillié. *Soc. Méd. des Hôp.*, février 1909.

69. Déviation du complément à la tuberculine et cuti-réaction. *Soc. de Biol.*, mai 1909.

70. Simplification de la méthode de déviation du complément pour la tuberculine. *Soc. de Biol.*, juillet 1909.

71. Rapport entre certaines formes d'anémie avec splénomégalie et la fragilité globulaire chez l'enfant. *XVIe Congrès Intern. de Méd.*, Budapest, 1909.

72. Déviation du complement à la tuberculine et cuti-réaction chez l'enfant. *XVIe Congrès Intern. de Méd.*, Budapest, août-sept. 1909.

73. Difficultés de diagnostic dans un cas de tuberculose péritonéale sans ascite. *Soc. de Pédiat.*, décembre 1909.

74. Un cas d'atrophie musculaire névritique à type Charcot-Marie à début précoce, avec M. Debré. *Soc. de Pédiat.*, décembre 1909.

75. Anticorps, antigènes et déviation du complément. *Monographies*, n° 55, Masson, 1909.

76. Anaphylaxie pour la substance grise nerveuse. *Soc. de Biol.*, 12 mars 1910.

77. La pleurésie purulente en galette chez le nourrisson. *Soc. de Pédiat.*, mai 1910.

78. L'anaphylaxie et les réactions anaphylactiques. *Monographies*, n° 56, Masson, 1910.

79. Stabilisation des hématies par des doses minimes de formol, avec M. L. Launoy. *Soc. de Biol.*, juillet 1910.

80. Nævi à topographie radiculaire chez un enfant de cinq ans, avec M. L. Lagane. *Soc. de Neur.*, décembre 1910.

81. Étude de la stabilisation des globules des mammifères (du mouton en particulier) par les solutions très diluées de formol, avec M. L. Launoy. *Annales de l'Institut Pasteur*, mars 1911.

82. Technique du diagnostic par la méthode de déviation du complément. 1 vol. in-12, Masson, 1911.

83. Article : Maladies aiguës de l'appareil respiratoire (Pneumonie. Broncho-pneumonies. Congestions), avec le Dr J. Hallé (dans le Traité *La Pratique des maladies des enfants*). Baillière, édit., 1911.

84. Article : Les pleurésies, avec le Dr J. Hallé (dans le Traité *La Pratique des maladies des enfants*). Baillière, édit., 1911.

85. Diagnostic et traitement de l'adénopathie trachéo-bronchique chez l'enfant. In *Consultations Médicales françaises*. Poinat, édit., 1911.

86. Les Poisons tuberculeux et leurs rapports avec l'anaphylaxie et l'immunité. *Monographies*, n° 66, Masson, 1912.

87. Culture du bacille de Koch en milieu chimiquement défini (avec MM. A. Mayer, Schaeffer et E. Terroine). Comptes rendus *Acad. des Sciences*, t. 154, p. 537, 19 février 1912.

88. L'héliothérapie par la méthode de Rollier dans les tuberculoses chirurgicales. *Soc. de Pédiat.*, 12 mars 1912.

89. Résultats éloignés de la cure maritime dans la tuberculose ganglio-pulmonaire de l'enfant, avec le Dr A. Zuber. *Cong. Int. de la Tuberculose*, Rome, avril 1912.

90. La morbidité tuberculeuse chez les enfants vivant au contact de parents tuberculeux. *Cong. Int. de la Tuberculose*, Rome, avril 1912.

91. Culture du bacille de Koch sur milieux liquides chimiquement définis (avec MM. A. Mayer, G. Schaeffer, E. Terroine). *Cong. Int. de la Tuberculose*, Rome, avril 1912.

92. Hotte pour ensemencements et manipulations du bacille tuberculeux. *Cong. int. de la Tuberculose*, Rome, avril 1912.

93. Le Congrès de Rome. Notes et impressions. *Bulletin Médical*, mai 1912.

94. La forme anascitique de la péritonite tuberculeuse. *Soc. d'études scientifiques sur la Tuberculose*, mai 1912.

95. Rapport sur l'héliothérapie. *Soc. de Pédiat.*, 11 juin 1912.

96. A propos de l'action antianaphylactique des solutions saturées de chlorure de sodium, avec M. L. Launoy *Soc. de Biol.*, 15 janvier 1912.

97. L'alexine joue-t-elle un rôle dans la constitution du poison anaphylactique, *Soc. de Biol.*, 1er juin 1912.

98 à 103. Rapports sur le fonctionnement de l'Œuvre Grancher. *Bulletins de l'Œuvre de Préservation de l'enfance contre la tuberculose*, années 1907, 1908, 1909, 1910, 1911, 1912.

104. L'anémie splénomégalique par fragilité globulaire chez l'enfant. *Association Internationale de Pédiatrie*. Paris, oct. 1912.

105. Le traitement martial de l'anémie post-hémorragique du nouveau-né et le rôle eutrophique du fer chez certains nourrissons. *Assoc. intern. de Pédiat.*, Paris, oct. 1912.

106. Les facteurs urbains de l'anémie chlorotique des nourrissons et son traitement préventif. *Assoc. intern. de Pédiat.*, Paris, oct. 1912.

107. Les variations de l'alexine après le choc anaphylactique dans la séro-anaphylaxie active et passive. *Annales de l'Institut Pasteur*, oct. 1912.

108. A propos de la définition de l'anaphylaxie. *XII[e] Cong. français de méd.*, Paris, oct. 1912.

109. Un cas d'anaphylaxie sérique neuf ans après la première injection, avec M. H. Lemaire. *XII[e] Cong. français de méd.* Paris, oct. 1912.

110. L'emploi des hématies stabilisées par le formol dans la réaction de Wassermann, avec M. Launoy. *Presse Médicale*, oct. 1912.

111. Description d'une hotte fermée et stérilisable pour manipulations aseptiques. *Soc. de Biol.*, 21 décembre 1912.

112. La tuberculose infantile. *Conférence et Revue du Foyer*, Février 1912 et janvier 1913.

113. Culture du bacille de Koch sur milieux chimiquement définis, avec MM. A. Mayer, Schaeffer et Terroine. *Soc. de Biol.*, 7 février 1913.

114. L'héliothérapie dans les tuberculoses chirurgicales. Ses indications. Son mode d'application. *Presse Médicale*, 15 février 1913.

115. A propos des travaux récents de M. Eisenberg et de MM. Berstein et Kaliski sur les hématies formolées, avec M. L. Launoy. *Soc. de Biol.*, mars 1913.

116. A propos des anaphylatoxines. *Soc. de Biol.*, mars 1913.

117. Recherches sur la bacillémie des tuberculeux, avec MM. Rist et Lévy-Bruhl. *Soc. d'études scientifiques sur la tuberculose*, 11 avril 1913.

118. Recherches sur la valeur de la méthode de Much pour le diagnostic de la tuberculose, avec M Lévy-Bruhl. *Soc. d'études scientif. sur la tuberculose*, 11 avril 1913.

119. La gymnastique naturelle du lieutenant Hébert et ses rapports avec l'héliothérapie. *Bulletin Médical*, avril 1913.

120. La forme anascitique de la péritonite tuberculeuse. *Presse Médicale*, avril 1913.

121. La déviation du complément chez les tuberculeux avec les antigènes de Calmette et la tuberculine brute. *Soc. de Biol.*, 19 avril 1913.

INTRODUCTION

L'étude des processus infectieux, avec les réactions humorales et histologiques que déterminent les microbes dans l'organisme, constituent, au temps présent, une des questions les plus passionnantes de la médecine, puisque ces notions nous permettent de connaître et, par conséquent, de reproduire les conditions de l'Immunité.

Parmi ces problèmes non encore résolus, nous avons été été amené à nous attacher à celui de la tuberculose, avec d'autant plus d'intérêt que nous avons eu le privilège d'être successivement l'élève du regretté Professeur Grancher, puis du Professeur Landouzy. Aussi avons-nous entrepris, dès nos premières années de laboratoire, l'étude des poisons du bacille tuberculeux.

Au cours de ces recherches, une série de questions connexes se sont posées; c'est ainsi que, pour élucider l'action de toxines diffusibles, nous avons été conduit à étudier les cytotoxines et en particulier les névrotoxines, et, à la suite de la découverte de Charles Richet, à entreprendre l'étude de l'anaphylaxie tuberculeuse. Ces recherches se rattachent à la question générale des anticorps et du mécanisme de l'Immunité. Nous avons pu, grâce à la bienveillance de M. Roux, les poursuivre à l'Institut Pasteur, dans les laboratoires de M. Delzenne et de M. Fourneau. Elles permettront peut-être un jour d'arriver à une thérapeutique et à une vaccination de la tuberculose.

Ce sont les résultats de ces recherches qui font l'objet principal de cet exposé et en occupent les 4 premiers chapitres.

Mais, comme à l'heure actuelle, nous ne possédons aucune

médication spécifique ni aucune sérothérapie efficace contre la tuberculose, la lutte antituberculeuse ne peut encore être que prophylactique ; aussi avons-nous consacré diverses études au diagnostic et à la physiothérapie des tuberculoses ganglio-pulmonaires (thalassothérapie, héliothérapie), nous efforçant, d'autre part, de réaliser la préservation de l'enfance au moyen de l'œuvre fondée par notre regretté maître Grancher. Nous exposons ces travaux dans notre chapitre V.

Enfin, au cours de notre internat et de nos années de clinicat, nous avons eu l'occasion d'observer dans les hôpitaux de Paris, en particulier à la Salpêtrière dans le service du Professeur Dejerine et à l'Hôpital des Enfants Malades un certain nombre de cas intéressants que nous avons étudiés en collaboration de nos maîtres, soit au point de vue clinique, soit au point de vue anatomo-pathologique ou bactériologique. On en trouvera un court résumé au chapitre VI qui termine cet exposé.

I

RECHERCHES SUR LE MODE D'ACTION DES POISONS DU BACILLE TUBERCULEUX

Dans ce chapitre, nous rapporterons d'abord, aussi succinctement que possible, les résultats de nos recherches. Nous essaierons, ensuite dans un coup d'œil d'ensemble, d'exposer notre conception des processus tuberculeux, tels que les connaissances actuelles et les conclusions de nos propres travaux nous permettent de les envisager.

Action des poisons tuberculeux sur les méninges et les centres nerveux.

(Nos 7, 9, 11, 12, 16, 33.)

Le mode d'action du bacille tuberculeux est si complexe, et la multiplicité des lésions et des symptômes qu'il détermine est si considérable, que nous avons jugé nécessaire de restreindre tout d'abord nos investigations à l'étude de son action sur un des tissus qui constitue un réactif des plus sensibles de son pouvoir pathogène, à savoir les centres nerveux. Ceux-ci, avec leur enveloppe pie-mérienne, présentent un terrain particulièrement favorable à l'expérimentation, aussi bien au point de vue de l'étude histologique des lésions qu'à celui de l'analyse physiologique des troubles mécaniques ou toxiques qui en résultent.

Laissant de côté la reproduction expérimentale de la méningite tuberculeuse, déjà obtenue par de nombreux auteurs, au moyen d'injection intraméningée de cultures bacillaires, nous avons cherché à dissocier expérimentalement l'action des différents poisons du bacille tuberculeux sur les méninges et les centres nerveux.

On sait que le bacille tuberculeux possède deux variétés principales de poisons. Les uns, adhérents au corps du bacille, sont des substances grasses analogues aux cires, ce sont des *poisons à action locale*,

découverts par Auclair, qui a étudié leurs propriétés dans le tissu cellulaire et dans le tissu pulmonaire, l'un, soluble dans l'éther, présente des propriétés caséifiantes, c'est l'éthéro-bacilline d'Auclair; l'autre, soluble dans le chloroforme, présente des propriétés scléro-santes, c'est la chloroformo-bacilline. Ils n'agissent qu'*in situ* au point de l'organisme où ils sont injectés [1]. Les autres, qui se trouvent dans les bouillons de culture, sont des *poisons diffusibles*, ils ont été décrits, on le sait, par Koch, en 1891, sous le nom de « tuberculine ». On sait également qu'il existe différentes variétés de tuberculines, extraites soit des bouillons de culture, soit des macérations dans différents liquides de bacilles morts ou vivants, broyés puis séparés par centrifugation et filtration. Le caractère général de ces tuberculines est de ne produire que des phénomènes d'intoxication, auquel l'organisme tuberculeux est infiniment plus sensible que l'organisme sain, et d'être au contraire dépourvues de la propriété de provoquer les réactions anatomiques caractéristiques du tubercule.

Ce sont ces deux catégories de poisons dont nous avons successivement étudié l'action sur les méninges et les centres nerveux, au moyen d'injections sous-arachnoïdiennes, d'injections intravasculaires dans les artères afférentes des centres nerveux, et enfin par des injections intracérébrales directes chez des animaux sains ou tuberculisés.

Étude des poisons à action locale. (Nos 41, 44.)

L'injection sous-arachnoïdienne de faibles doses de ces poisons provoque en quelques semaines la production d'une méningite plastique constituée, avec l'*éthero-bacilline*, par une infiltration embryonnaire diffuse dans laquelle on distingue des formations nodulaires constituées: 1° d'une zone centrale caséifiée nécrotique, où l'on reconnaît des débris de cellules polynucléaires; 2° d'une zone moyenne composée d'éléments mononucléaires en voie de dégénérescence; 3° enfin, d'une zone externe formée de noyaux arrondis à contours nets et bien colorés, ayant les caractères des mononucléaires moyens et des lymphocites. (Pl. I, Fig. 1.)

En résumé, ce tissu est constitué de néoformations nodulaires qui ont tous les caractères des tubercules caséifiés ou en voie de caséifica-

(1) Nous ferons remarquer à ce propos que nous avons le premier employé les poisons d'Auclair pour déterminer des lésions localisées de tissus ou d'organes déterminés, ouvrant ainsi une voie fructueuse qu'ont illustrée les travaux de Oppenheim et Loeper (sur la surrénale), de Léon Bernard et Salomon (sur le rein), de Ribadeau-Dumas et Courcoux (sur le foie), etc.

POISONS TUBERCULEUX

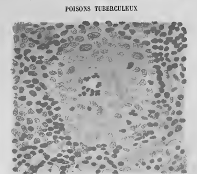


Fig. 1. — Nodule méningé produit par l'extrait éthéré du bacille tuberculeux.



P. Armand-Delille del. Roussel sept.

Fig. 2. — Nodule méningé avec cellule géante produit par l'extrait chloroformé du bacille tuberculeux.

tion et n'en diffèrent que par l'absence de bacilles, ce qui se conçoit, puisque la lésion est provoquée uniquement par une substance extraite du corps microbien.

La *chloroformo-bacilline* produit des lésions nodulaires très analogues, à part ce fait que le tissu de néoformation ne contient pas de zones de caséification; il présente, au contraire, de grandes cellules épithélioïdes très nombreuses et un certain nombre de cellules géantes. (Pl. I, Fig. 2.)

Au niveau de l'écorce cérébrale, on peut, suivant la quantité de



Fig. 1. — Méningite spinale plastique expérimentale par l'extrait éthéré du bacille tuberculeux. (Poison caséifiant.)

poison injecté, produire soit des nodules disséminés le long des gaines vasculaires, ayant tous les caractères des tubercules méningés classiques, soit de véritables nappes de méningite. L'examen histologique montre, en outre de la structure caractéristique de ces nodules, une infiltration lymphocytique des gaines périvasculaires avoisinantes.

A côté de ces lésions méningées intenses, on est frappé de l'intégrité relative du tissu nerveux ; la substance blanche de la moelle ne présente pas d'altérations sensibles ; quant à la substance grise, étudiée à l'aide de la méthode de Nissl, elle présente seulement des

altérations chromatolytiques légères de quelques-unes des grandes cellules radiculaires, mais ces altérations paraissent s'être constituées secondairement, par suite de la compression directe de la moelle et des racines, ainsi que d'un certain degré de troubles circulatoires.

Dans l'écorce cérébrale, les grandes cellules pyramidales, colorées par la méthode de Nissl, présentent un certain degré d'altération dans les régions qui correspondent à la méninge enflammée et aux infiltrations périvasculaires ; ce sont des altérations de chromatolyse plus ou moins intenses, mais sans grande dégénérescence à type

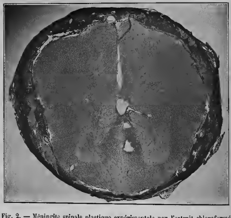


Fig. 2. — Méningite spinale plastique expérimentale par l'extrait chloroformé du bacille tuberculeux. (Poison sclérosant.)

nécrotique ; les figures de neuronophagie sont peu abondantes et la névroglie elle-même n'est que très légèrement proliférée au contact de la méninge enflammée.

Dans une autre série d'expériences, par la méthode des embolies expérimentales, nous avons pu arriver à produire, dans l'axe gris de la moelle en particulier, de véritables tubercules des centres nerveux. Nous en avons réalisé, d'autre part, au moyen d'injections intracérébrales directes d'émulsions de poisons à action locale.

L'étude de ces lésions nous a permis de corroborer le fait, d'une

haute importance au point de vue de la pathologie générale, que les poisons tuberculeux (et par conséquent le bacille lui-même) ne provoquent jamais que des lésions de nature leucocytique et conjonctive, c'est-à-dire d'ordre diapédétique suivant la conception de Metchnikoff et Borrel, et que dans ces néoformations à type nodulaire, non seulement ni les cellules, ni les fibres nerveuses ne participent au processus néoplasique, mais qu'elles ne sont également pas touchées par le processus caséifiant et nécrotique; elles ne peuvent en effet être atteintes que secondairement, et consécutivement aux altérations par



Fig. 3. — Cellules radiculaires de l'axe gris au voisinage de lésions produites par le poison caséifiant.

compression des vaisseaux du territoire correspondant. Quant aux cellules névrogliques, étudiées au moyen de la méthode d'Anglade, elles ne sont également pas lésées primitivement ; ce n'est que secondairement qu'il se fait une prolifération névroglique autour des néoproductions, au même titre qu'elle se produit autour de toute néoplasie ou de tout corps étranger des centres nerveux.

L'étude des poisons diffusibles, que nous avons faite au moyen d'injections sous-arachnoïdiennes ou intra-cérébrales par la méthode de Roux et Borrel, en employant soit la tuberculine brute, soit la tuberculine de Borrel (bacilles dégraissés et broyés), nous a montré que les poisons du type de la tuberculine, introduits dans les centres nerveux des animaux de laboratoire (chien, lapin, cobaye) soit sains, soit tuberculeux, ne provoquaient jamais aucune lésion anatomique, ni aucune production inflammatoire analogue à la tuberculose folliculaire ou non folliculaire, mais que par contre ces poisons diffusibles

peuvent amener rapidement la mort avec des phénomènes caractéristiques d'intoxication des centres nerveux, sans qu'il y ait aucune altération de la cellule nerveuse appréciable par les techniques cytologiques que nous possédons actuellement.

Nos recherches expérimentales nous ont amené aux conclusions suivantes :

Le bacille tuberculeux agit sur les centres nerveux par un double mécanisme ;

1° *Par ses poisons locaux, il produit des altérations méningées*

Fig. 4. — Réactions aux embolies expérimentales de poison caséifiant.

accompagnées d'altérations vasculaires du tissu sous-jacent, lesquelles en retentissant sur les éléments nerveux y déterminent des lésions dégénératives d'ordre mécanique;

2° *Par ses poisons diffusibles, il produit des phénomènes d'intoxication de la cellule nerveuse sans qu'il y ait d'ailleurs de modifications histologiques des méninges, ni d'altérations de la cellule nerveuse appréciables par les techniques histologiques que nous possédons actuellement.*

Interprétation de la pathogénie des lésions et des symptômes de la méningite bacillaire. (N°s 34, 39.)

En nous basant sur nos résultats expérimentaux, ainsi que sur l'étude histologique de nombreux cas de méningite tuberculeuse et de tubercules des centres nerveux dont nous avons relaté l'examen détaillé dans notre thèse, nous avons tenté d'expliquer quel est le processus de pénétration et de dissémination du bacille tuberculeux dans les méninges, et quel est le mode de production des lésions qu'on observe au niveau de la pie-mère et des centres nerveux avoisinants.

La granulation tuberculeuse, c'est-à-dire le tubercule d'origine vasculaire, est peu abondante en général dans la méningite tuberculeuse; à l'examen des enveloppes nerveuses, elle tranche toujours par son antériorité évidente sur les autres lésions de la pie-mère malade; cette granulation tuberculeuse est cependant à elle seule la condition et la cause déterminante de la méningite tuberculeuse. Il semble en effet qu'on puisse expliquer de la façon suivante le mode d'ensemencement et de diffusion du bacille tuberculeux au niveau de la pie-mère, engendrant, suivant les cas, soit une tuberculose localisée, soit une tuberculose diffuse de cette membrane.

Notre théorie s'applique donc également à la pathogénie de la méningite en plaque ou des tubercules isolés : que le nombre d'embolies bacillaires qui se sont faites dans les artérioles ou les capillaires soit minime ou abondant, il se constitue immédiatement autour des bacilles charriés par le sang et arrêtés dans les petits vaisseaux un amas plus ou moins considérable de phagocytes polynucléaires. Suivant des conditions difficiles à déterminer, mais qui sont probablement liées et à l'activité du processus phagocytaire et au nombre et à la virulence des agents infectieux, ou bien la réaction s'organise sur place, il se produira alors des tubercules isolés des méninges ; ou bien les polynucléaires chargés de bacilles phagocytés, mais encore vivants, passent, soit à la faveur d'une rupture de la paroi vasculaire, soit par diapédèse, dans la gaine périvasculaire et sont ainsi transportés plus ou moins loin. Si leur pouvoir digestif n'est pas assez puissant ou s'ils ne sont pas immédiatement englobés par les macrophages, ils ne tardent pas à se nécroser sous l'influence des poisons locaux du bacille, et celui-ci, mis alors en liberté, se reproduit et devient le point de départ d'une nouvelle formation tuberculeuse. Il est également possible que des bacilles, déversés dans l'espace lymphatique

périvasculaire à la faveur de la rupture d'un capillaire au moment où se fait l'embolie, soient mécaniquement et passivement disséminés par le courant du liquide céphalo-rachidien qui circule dans cet espace ; ce mécanisme se vérifie d'ailleurs lorsqu'on injecte des émulsions de poison tuberculeux nécrosant dans le liquide céphalo-rachidien par l'espace occipital; on peut alors obtenir des lésions



Fig. 5. — Méningite tuberculeuse bacillaire chez un enfant de 3 ans.

typiques de méningite tuberculeuse disséminées le long de tous les vaisseaux de la pie-mère encéphalique comme s'il s'agissait de lésions provoquées par le bacille vivant.

Lorsque la méningite tuberculeuse succède à un foyer tuberculeux localisé de la pie-mère ou du tissu nerveux, le processus d'ensemencement est encore le même, les germes morbides pénètrent occasionnellement dans une gaine périvasculaire et de là se propagent aux espaces sous-arachnoïdiens, à moins que ne se réalise, tout à fait exceptionnellement il est vrai, un autre processus, l'ouverture de la collection tuberculeuse dans une veine, infectant le torrent circulatoire et amenant l'apparition d'une granulie généralisée.

En résumé, comme nous l'avons dit dans le travail cité ci-dessus, l'étude expérimentale de l'action sur les méninges et les centres nerveux des divers poisons du bacille tuberculeux d'une part, l'étude

histologique des lésions dans les différentes formes de la tuberculose méningée d'autre part, permettent de concevoir de la façon suivante le mode de production des lésions de la méningite tuberculeuse :

La méningite tuberculeuse est le fait de la propagation du bacille de Koch et de sa dissémination par le liquide céphalo-rachidien des espaces sous-arachnoïdiens et des espaces périvasculaires dits gaines lymphatiques : la présence de l'agent infectieux à leur niveau y détermine une leucocytose rapide d'abord polynucléaire, puis mononucléaire et lymphocytique, avec diapédèse dans les gaines périvasculaires, ce qui explique l'infiltration diffuse de la pie-mère et la formation de manchons leucocytiques autour des artères et des artérioles qui pénétrent dans les centres nerveux. Comme cette dernière réaction ne se fait pas à distance éloignée, ce n'est que dans leur partie voisine des méninges que se fait cet engainement leucocytique des vaisseaux; ce phénomène permet de comprendre pourquoi la substance grise de l'écorce est beaucoup plus atteinte, étant immédiatement en contact avec la méninge, que celle de la protubérance, du bulbe et de la moelle où ce sont les cordons blancs qui sont en contact avec la pie-mère.

De même, il n'existe pas ici d'encéphalite tuberculeuse primitive; les lésions de l'écorce cérébrale résultent des troubles vasculaires produits par l'infiltration des gaines et la modification des parois des capillaires au-dessous de la méninge altérée. La tuberculose des méninges reste donc toujours une inflammation localisée à ces membranes, même lorsqu'elle s'étend d'une façon diffuse sur la pie-mère; en effet, les tuberculoses méningées localisées ne produisent pas d'altérations à distance par l'intermédiaire de poisons ou de toxines diffusant à distance; car aucune lésion anatomique, nous l'avons dit, ne résulte de l'intoxication par la tuberculine.

Recherches sur l'action respective et réciproque des différents poisons du bacille tuberculeux.

(Nos 43-44.)

Les belles recherches de Charles Richet sur l'anaphylaxie avaient, dès sa première note, attiré notre attention, aussi fûmes-nous particulièrement frappé par un fait clinique observé à l'hôpital des Enfants-Malades, le réveil de lésions latentes d'une tuberculose articulaire coxo-fémorale chez un enfant, à l'occasion d'une intervention sur un lupus. Nous vîmes là immédiatement un phénomène d'ana-

phylaxie, et nous attribuâmes le réveil de la tuberculose coxo-fémorale à la mise en circulation de poisons tuberculeux par suite de la cautérisation du lupus, aussi entreprîmes-nous, avec la collaboration de M. Huet, l'étude expérimentale des conditions dans lesquelles pouvaient se produire de pareils phénomènes.

Nous avons, d'une part, repris l'expérience de Koch consistant en réinoculations successives au même animal en employant les poisons à action locale; nous n'avons pas obtenu ainsi le phénomène de Koch, c'est-à-dire la formation d'autant plus rapide d'un abcès caséeux avec chancre d'évacuation qu'il s'agit d'une réinoculation plus éloignée de la première. On sait qu'il y a là un véritable phénomène d'anaphylaxie qui a été démontré par Arthus au moyen des réinoculations successives de sérum de cheval au lapin par voie sous-cutanée.

Nous avons recherché, d'autre part, si les poisons à action locale sensibilisaient pour une injection de tuberculine; là encore les résultats ont été négatifs.

Par contre, nous avons constaté qu'une injection préalable de corps bacillaires dégraissés sensibilisait l'animal à l'action de la tuberculine.

Enfin nous avons fait parallèlement, chez des animaux préalablement tuberculisés, des injections soit de poisons locaux, soit de poisons diffusibles (tuberculine), nous avons constaté que l'animal n'était anaphylactisé que pour les poisons diffusibles. Ces études constituaient en effet une véritable recherche des éléments de l'anaphylaxie au bacille de Koch, aussi sommes-nous arrivé, à une époque où on commençait à peine à étudier les questions d'anaphylaxie, à formuler les conclusions suivantes; on verra plus loin qu'elles devaient nous mener logiquement à continuer l'étude de l'anaphylaxie tuberculeuse, comme nous l'avons fait, à propos de l'étude du sérum sanguin chez les individus qui fournissent une cuti-réaction positive.

Voici les conclusions que nous avons formulées à cette époque:

1° *Tandis que le bacille tuberculeux vivant est anaphylactisant pour lui-même et pour les poisons diffusibles (tuberculine), les poisons à action locale ne sont anaphylactisants : ni vis-à-vis d'eux-mêmes, ni vis-à-vis du bacille tuberculeux vivant, ni vis-à-vis des poisons diffusibles;*

2° *D'autre part, les bacilles morts et dégraissés et les poisons diffusibles qu'ils émettent ne sont anaphylactisants : ni vis-à-vis d'eux-mêmes, ni vis-à-vis des bacilles tuberculeux vivants, ni vis-à-vis des poisons à action locale.*

Les poisons à action locale produisent un certain degré d'amaigrissement chez l'animal inoculé, mais infiniment moindre que celui qui est

produit par le bacille tuberculeux vivant, ils ne protègent pas contre une inoculation ultérieure de bacilles tuberculeux vivants; au contraire, les bacilles morts et dégraissés paraissent avoir un certain pouvoir vaccinant contre le bacille vivant.

Cultures du bacille tuberculeux sur milieux chimiquement définis. (Nos 97, 91, 111.)

Dans le but d'étudier la constitution chimique du bacille tuberculeux et d'obtenir une tuberculine pure et ne contenant aucune trace de peptone, nous avons, avec MM. André Mayer, Schaeffer et Terroine, fait une série de recherches sur la culture du bacille de Koch sur milieux chimiquement définis.

Nous avons préparé des séries de bouillons, de constitution saline constante, analogue à celle des milieux de Proskaüer et Beck, et nous avons successivement fait varier dans ces milieux l'alcalinité, la teneur en glycérine, et substitué une série de substances azotées de constitution chimique définie, dans le but de remplacer la peptone et les bases xantiques du bouillon.

Il s'agit là, on le voit, d'une véritable étude analytique du bouillon faite pour la première fois par nous, et suivie d'une reconstitution synthétique.

Ces recherches fort longues ont été poursuivies pendant 18 mois et ont porté sur des séries de 5 ou 10 échantillons de plus de 180 milieux liquides différents.

Nos principaux résultats ont été les suivants :

Sur deux milieux dont voici la composition, nous avons obtenu des cultures poussant excessivement rapidement, plus vite et plus abondamment que sur milieux de Proskaüer et Beck.

1° *Milieu* 104

Eau	1 litre.
Chlorure de sodium	5 gr.
Citrate de magnésie	2 gr. 40
Phosphate monopotassique	5 gr.
Glycocolle	2 gr.
Acide aspartique	2 gr.
Nitrate de carnosine	0 gr. 40
Créatine	0 gr. 40
Sarcosine	0 gr. 40
Glucose	2 gr.
Inosite	0 gr. 40
Glycérine	40 gr.
Na OH $\frac{N}{100}$	4 cm³.

Sur ce milieu, on obtient un voile épais qui couvre la surface du bouillon en moins de 15 jours.

Partant des éléments de ce milieu, nous sommes arrivé à en obtenir un autre de composition définie beaucoup plus simple, et sur lequel les cultures sont aussi belles et aussi rapides que dans le précédent, et atteignent en 8 jours le développement qui demande 3 semaines sur bouillon peptoné.

Milieu 164

Eau	1 litre.
Chlorure de sodium	5 gr.
Phosphate monopotassique	5 gr.
Citrate de magnésie	2 gr. 40
Glucose	4 gr.
Glycocolle	4 gr.
Arginine	2 gr.
Glycérine	40 gr.
NaOH $\frac{N}{100}$	4 cm³.

Nous n'avons pu parvenir, en aucun cas, à supprimer ou remplacer la glycérine.

Ces recherches nous ont permis de formuler la conclusion qu'on peut cultiver très aisément le bacille tuberculeux avec des résultats plus beaux que sur le bouillon peptoné glycériné, en employant un milieu qui, en plus de certains sels minéraux, ne contient comme substances azotées qu'un acide mono-aminé (glycocolle) et acide diaminé (arginine).

Conception des processus pathogènes tuberculeux d'après les données actuelles.
(N° 86.)

L'exposé que nous venons de faire des notions aujourd'hui acquises sur les poisons du bacille tuberculeux et les réactions qu'ils provoquent, nous permet d'esquisser dans ses grandes lignes une conception générale du mode d'action du bacille tuberculeux dans l'organisme.

Le bacille, tout d'abord, provoque au point de pénétration, comme dans les régions où il a été transporté par voie lymphatique ou sanguine, *des lésions locales en rapport avec ses poisons adhérents*. C'est *exclusivement à ces substances qu'est due la constitution du nodule*

tuberculeux, les processus de caséification et de sclérose qui caractérisent anatomiquement et histologiquement l'inflammation tuberculeuse, qu'elle soit typique et nodulaire, qu'elle soit même, ce qui est plus rare, atypique et diffuse.

De toute façon, ces substances adipo-cireuses agissent exclusivement *in situ*, au contact même du bacille et dans une aréole de diffusion extrêmement faible, amenant la nécrose des éléments qui l'ont phagocyté et provoquant un encerclement des amas caséifiés par une barrière lymphocytique qui évolue vers l'organisation et la sclérose, à moins que le processus de caséification ne marche plus vite que le processus de défense anatomique.

D'autre part, le bacille tuberculeux *agit par des poisons diffusibles* qui peuvent provoquer l'amaigrissement et l'anémie rapide sur lesquelles a insisté Landouzy, et qui, même dans les formes où l'état général reste bon, *anaphylactisent l'organisme* contre l'action ultérieure de la tuberculine (poison diffusible produit *in vitro* par le bacille dans les bouillons glycérinés). Le mécanisme de la réaction à la tuberculine est encore mal connu, et il est probable que les substances particulières élaborées par l'organisme interviennent pour la production de l'anaphylotoxine qui se développe au contact de la tuberculine et des humeurs de l'organisme tuberculeux, mais cette élaboration nécessite un certain temps, puisque les réactions à la tuberculine n'apparaissent qu'au bout de quelques heures. Nous savons aussi que le contact de la tuberculine ou de l'anaphylotoxine tuberculinique avec les foyers tuberculeux détermine des congestions inflammatoires qui peuvent activer ou réveiller les foyers tuberculeux localisés ou latents.

On sait que des interventions chirurgicales (même au thermocautère sur des lupus et même de simples massages d'articulations atteintes) peuvent agir comme des injections de tuberculine et provoquer le réveil de lésions d'activité faible. On est donc en droit d'admettre que, chez le tuberculeux, le moindre traumatisme, la moindre modification d'équilibre humoral peut agir de la même façon, et provoquer des réactions tuberculiniques qui se traduisent par la fièvre tuberculeuse et les troubles de l'état général qu'on note en même temps.

C'est vraisemblablement ces manifestations d'hypersensibilité ou d'anaphylaxie qui expliquent ce qu'on a appelé récemment les poussées évolutives de la tuberculose.

Il est d'autre part incontestable que, dans la tuberculose, cet état anaphylactique voile l'immunité qui a cependant tendance à s'établir,

comme l'indiquent les réactions humorales que nous pouvons apprécier aujourd'hui par la recherche des précipitines, de l'index opsonique et des anticorps. Cette tendance à l'immunité, rien ne le prouve mieux que la fréquence des guérisons spontanées et des tuberculoses latentes, qui ne se révèlent qu'à l'autopsie ou par la constatation d'une des tuberculino-réactions. Ces processus de guérisons spontanées relèvent vraisemblablement d'un mécanisme complexe où interviennent, d'une part, une phagocytose énergique, d'autre part, un état humoral particulier, que nous cherchons à développer en fortifiant le terrain, lorsque nous traitons le tuberculeux par le repos, la suralimentation, la cure marine, la cure d'altitude ou la cure de soleil.

Jusqu'à présent, nous ne possédons en effet aucune thérapeutique spécifique de la tuberculose, ni sous forme de vaccination, ni sous forme de sérothérapie. Les difficultés qu'ont éprouvées les chercheurs dans cet ordre d'idées viennent certainement du fait que l'infection tuberculeuse n'est pas une infection de mécanisme simple, uniquement toxique, comme l'infection diphtérique, ou presque uniquement de prolifération bactérienne, comme l'infection charbonneuse, et que *pour obtenir les réactions curatrices, il faudrait à la fois neutraliser les poisons à action locale qui déterminent les lésions anatomiques fibro-caséeuses, et neutraliser les poisons diffusibles qui produisent les manifestations d'ordre général et en particulier la fièvre et l'amaigrissement.*

Il paraît légitime d'espérer qu'en s'efforçant d'obtenir une anti-anaphylaxie tuberculeuse, en paralysant les réactions d'hypersensibilité qui, suivant l'expression de Richet, voilent l'immunité, on pourra arriver à renforcer les réactions d'auto-immunisation de l'organisme, soit directement, soit par une sérothérapie appropriée.

C'est vraisemblablement de ce côté que doivent se diriger les efforts des chercheurs, à moins que les découvertes chimiques et pharmacologiques nouvelles ne permettent d'arriver à une chimiothérapie aussi efficace que celle que nous possédons aujourd'hui contre la syphilis. Celle-ci devrait arriver à paralyser immédiatement *in situ* le développement du bacille tuberculeux, pour permettre à l'organisme d'enkyster les foyers déjà développés et de réparer les parties détruites, ou d'y suppléer avec la merveilleuse souplesse qu'il possède lorsque les organes ne sont pas atteints dans leurs éléments essentiels : hypothèse légitime, puisque nous savons que la tuberculose provoque toujours des réactions interstitielles et respecte l'élément noble qui n'est le plus souvent lésé qu'indirectement.

Telles sont les voies nouvelles qui s'ouvrent aujourd'hui aux investigations des bactériologistes et des médecins, aussi ne devons-nous pas désespérer, malgré les échecs de tentatives déjà si nombreuses, d'arriver un jour soit à la vaccination contre la tuberculose, soit à une thérapeutique efficace de cette redoutable maladie.

II

RECHERCHES SUR LES CYTOTOXINES

L'étude des poisons microbiens devait nous amener à étudier par analogie les cytotoxines, découvertes dues aux beaux travaux de Metchnikoff sur le sérum spermo-toxique, et de Bordet sur les sérums hémolytiques. Le fait qu'on peut obtenir, en préparant des animaux, à l'aide d'injections de cellules déterminées, un sérum doué de propriétés toxiques pour ces mêmes cellules, devait permettre d'élucider certains points du mécanisme d'action des toxines bactériennes.

Études des sérums névrotoxiques et des lésions qu'ils provoquent.
(N[os] 37, 47, 50.)

C'est à notre maître M. Delezenne qu'est due, après les premiers travaux de Metchnikoff sur les cytotoxines, la découverte des sérums névrotoxiques. Dans son mémoire des *Annales de l'Institut Pasteur*, publié en 1900, il montrait en effet que, par des injections répétées de substance cérébrale lavée et broyée, on peut obtenir un sérum qui, injecté directement dans les centres nerveux, provoque chez l'animal des symptômes convulsifs ou comateux suivis de mort dans l'espace de quelques heures. C'est en s'adressant à des espèces éloignées dans la série animale qu'il obtint les résultats les meilleurs. Aussi est-ce par l'injection du cerveau de chien au canard qu'il est arrivé à préparer un sérum névrotoxique très actif pour le chien.

Ayant le privilège de travailler dans le laboratoire de M. Delezenne à l'Institut Pasteur, nous avons d'abord répété avec pleine confirmation ses expériences chez le chien, au moyen de sérum de canard et d'oies préparées; puis, constatant que l'élaboration de névrotoxines était bien une propriété d'ordre général, nous avons pu obtenir un sérum névrotoxique très actif, en préparant des cobayes par des petites doses fréquemment répétées de cerveau de chien.

Ce sérum, introduit par injection intracérébrale, tue le chien à des doses qu'on peut parfois abaisser jusqu'à 0,6 cmc. par kilo. L'inoculation détermine d'abord des crises convulsives, puis aboutit au coma et à la mort avec hypothermie, en un temps très court, qui peut varier de 1 h. à 18 heures après le moment de l'injection.

Dans certains cas, lorsqu'on emploie des doses plus faibles, ou des sérums doués de propriétés moins actives, l'animal, après avoir présenté plusieurs attaques caractéristiques, sort peu à peu de sa torpeur, les crises cessent et le retour à la normale se fait en deux à quatre jours. Il semble que, dans ces cas, l'intoxication des centres nerveux n'ait pas été complète, et permette ainsi la *restituo ad integrum*.

La partie la plus importante de notre travail a consisté en l'étude des lésions produites au niveau des centres nerveux par les sérums névrotoxiques, aucun examen histologique des centres nerveux n'ayant été fait avant nous. Dans cette étude, nous nous sommes placé dans les conditions nécessaires pour éviter toutes les causes qui pourraient donner lieu à une erreur d'interprétation; aussi avons-nous toujours pratiqué l'autopsie immédiatement après la mort, et prélevé aussitôt, dans des conditions toujours identiques, les pièces destinées à l'examen histologique; nous avons agi de même pour le prélèvement des tissus normaux qui devaient nous servir de points de comparaison.

Les altérations macroscopiques étaient dans nos cas les mêmes que celles signalées par Delezenne : congestion extrêmement intense de toute la surface de la pie-mère qui prend par places, ou même sur toute son étendue, un véritable aspect ecchymotique, à cause des nombreux raptus hémorragiques qui résultent de la dilatation extrême des vaisseaux — ils sont particulièrement importants à la face inférieure de l'encéphale. Si on décortique les circonvolutions, on constate qu'elles sont elles-mêmes congestionnées et qu'elles présentent la teinte dite hortensia et souvent même de petites hémorragies punctiformes, il faut avoir soin, ajoutons-le, de ne pas décortiquer les lésions que l'on veut étudier histologiquement; dans ce but, les pièces doivent être prélevées avec la pie-mère qui les recouvre, et incluses de la même façon.

L'étude des altérations microscopiques est particulièrement intéressante et absolument démonstrative, elle nous a fourni les résultats suivants : sur des coupes examinées à un grossissement moyen, on constate que la topographie normale des centres nerveux n'est pas modifiée, mais qu'il existe de place en place de petites hémorragies interstitielles, au niveau desquelles se montrent une certaine quantité

de leucocytes. Mais la lésion la plus marquée est l'état congestif, la dilatation extrême des vaisseaux, aussi bien dans leur trajet intraméningé que dans leur trajet à l'intérieur du tissu nerveux. De plus, il existe une véritable infiltration des mailles de la pie-mère par de nombreux leucocytes; enfin on voit de place en place, parfois très abondantes et disposées en véritables nappes, les hémorragies intrapie-mériennes.

A un plus fort grossissement, on constate que les leucocytes qui infiltrent la pie-mère, ainsi que la partie superficielle du tissu nerveux, appartiennent presque tous au type polynucléaire; on trouve cependant de place en place des éléments mononucléaires, grands et moyens.

Les altérations cellulaires portent sur toutes les cellules nerveuses de l'encéphale; il est facile de reconnaître par la méthode de Nissl des altérations extrêmement intenses de grandes cellules pyramidales des régions motrices; elles présentent toutes des lésions de chromatolyse, un certain nombre d'entre elles sont même en désintégration moléculaire plus ou moins complète. (Pl. II.)

On peut constater aussi, autour de nombreux éléments, des cellules rondes, fortement colorées, qui empiètent sur leur surface, mais il n'y a pas, à proprement parler, beaucoup de figures de neuronophagie.

C'est surtout au niveau des noyaux moteurs du bulbe que les lésions cellulaires sont faciles à constater; à ce niveau, les grandes cellules motrices de l'hypoglosse, de l'oculo-moteur externe, du facial présentent des altérations chromatolytiques extrêmement marquées; les grandes granulations chromatophyles, qui donnent à la cellule son aspect tigré si caractéristique, ont fondu et sont presque complètement disparues, le protoplasma est coloré d'une manière diffuse en bleu très clair, ou présente, suivant l'expression consacrée, l'état poussiéreux.

Enfin, un certain nombre de ces cellules présentent de la rupture de leurs prolongements dendritiques, elles sont en véritable état de désintégration moléculaire, le noyau, bien que peu excentré, montre un contour flou, tandis que le nucléole reste vivement colorable.

Nos expériences de contrôle faites par l'étude de cerveaux d'animaux ayant reçu par la même technique soit du sérum normal de cobaye, soit des sérums hémolytiques ou cytotoxiques pour d'autres organes, nous ont permis d'affirmer que ces lésions avaient une véritable valeur spécifique et qu'elles sont bien le fait de la névrotoxine développée dans le sérum des animaux préparés, car nous avons, par d'autres

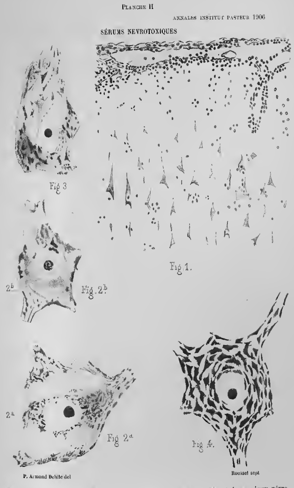


Fig. 1. Coupe de l'écorce cérébrale dans la région motrice chez un chien tué par sérum névrotoxique. — Fig. 2 *a*-2 *b*. Cellules motrices du bulbe du même animal. — Fig. 3. Cellule pyramidale du même animal. — Fig. 4. Une cellule motrice du bulbe chez l'animal sain.

expériences, démontré que ces sérums étaient absolument dépourvus de propriétés hémolytiques.

Des expériences et des faits ci-dessus exposés, nous nous sommes donc crus autorisés à conclure que les sérums névrotoxiques déterminent non seulement une intoxication des centres nerveux se traduisant par des phénomènes convulsifs ou d'excitation et des phénomènes comateux ou de dépression, qui aboutissent le plus souvent à la mort, mais que ces sérums produisent aussi une caractéristique anatomique de cette intoxication, qui se traduit par une altération de protoplasma des cellules nerveuses, véritable neurolyse, dont la production, comparable à l'hémolyse produite par un hémo-sérum, montre bien qu'il se développe dans l'espèce étrangère, sous l'influence des injections de substance nerveuse d'une espèce animale donnée, une véritable cytotoxine à action spécifique sur l'élément employé, c'est-à-dire une névrotoxine.

Études sur la spécificité des cytotoxines.
(N° 54.)

Les recherches sur les sérums névrotoxiques nous avaient amenés à nous poser la question de la spécificité des cytotoxines. Aussi avons-nous, en collaboration de M. Leenhardt, entrepris l'étude de l'action respective et réciproque de sérums hémolytiques, précipitants, ou de sérums préparés avec d'autres organes que le cerveau.

Nous avons constaté que tandis qu'un sérum névrotoxique est absolument dépourvu de pouvoir hémolytique ou précipitant, on pouvait, dans certaines conditions, obtenir la mort par injection intracérébrale au chien d'un sérum hémolytique ou d'un séro-sérum préparé pour cet animal. Il en est de même avec un sérum hépatotoxique; toutefois, pour ces divers sérums, la dose mortelle était notablement plus élevée que pour les sérums névrotoxiques, et d'autre part, aucun de ces sérums, bien qu'ils congestionnent plus ou moins les méninges, ne produisent de chromatolyse des cellules nerveuses.

Pour obtenir un sérum plus rigoureusement spécifique, par exemple un sérum hépatotoxique n'ayant pas d'action sur les centres nerveux même à de fortes doses, il faut, suivant la méthode appliquée tout d'abord par Bierry et André Mayer, puis par Beebe, immuniser l'animal non pas avec le tissu entier de l'organe, mais avec les nucléo-albumines extraites par le procédé habituel, à savoir : dissolutions et

coagulations successives au moyen de solutions faibles de carbonate de soude et d'acide acétique, en pratiquant une filtration et un lavage entre chaque opération.

Nous avons conclu de ces recherches que les divers tissus d'une espèce animale donnée contiennent des substances communes qui peuvent donner naissance, dans l'organisme préparé, à des produits doués de propriétés polytoxiques, à des polycytotoxines, et que pour obtenir des cytotoxines rigoureusement spécifiques, il faut s'adresser aux éléments essentiels des cellules différenciées, c'est-à-dire à leurs nucléo-albumines.

III

RECHERCHES SUR LES ANTICORPS

ET LA

MÉTHODE DE DÉVIATION DU COMPLÉMENT

Les belles recherches de Bordet sur les sérums hémolytiques ont été le point de départ de nombreuses découvertes et de nombreux travaux; on a vu plus haut qu'au cours de nos recherches sur les cytotoxines, nous avons eu à plusieurs reprises à préparer et employer des sérums hémolytiques, nous nous trouvions donc particulièrement outillés pour employer la méthode de déviation du complément, de Bordet et Gengou.

Nous avons exposé le principe de cette méthode dans une monographie qui a pour titre « Anticorps, Antigènes et Déviation du complément », avant d'analyser nos recherches personnelles, nous reproduirons ici une partie des pages qui servent d'introduction à cet ouvrage.

LA NOTION D'IMMUNITÉ ET SES MANIFESTATIONS HUMORALES OBJECTIVES.

Il est de notion déjà fort ancienne qu'un certain nombre de maladies infectieuses confèrent l'immunité, c'est-à-dire qu'une première atteinte donne à l'organisme le pouvoir de résister à l'invasion d'une nouvelle infection de même nature.

Conférer l'immunité à un organisme, au moyen d'un virus atténué et non nocif, tel a été le but de Pasteur lorsque ses premiers travaux sur la bactéridie charbonneuse lui eurent montré que certaines conditions de culture permettaient de diminuer la virulence de cet agent pathogène.

La découverte des toxines microbiennes, d'abord de la toxine diphtérique, extraite des cultures du bacille diphtérique par Roux, puis de la toxine tétanique par Roux et Vaillard, devaient faire faire un nouveau pas à la question de la production de l'immunité artificielle. Behring et Kitasato montrérent en effet que l'on pouvait vacciner l'animal contre l'injection de doses même très considérables de toxines microbiennes, si l'on avait soin de leur injecter préalablement ces mêmes toxincs artificiellement atténuées; ils constatérent ensuite, fait d'une haute importance, qu'on pouvait injecter des doses considérables et progressivement croissantes de toxines à certains animaux. Ils virent que le sérum des animaux ainsi préparés, non seulement posséde la propriété de neutraliser une dose plusieurs fois mortelle de toxine à laquelle on l'a additionné *in vitro*, mais encore que ce sérum injecté à une autre espèce, a le pouvoir de lui conférer l'immunité, au moins pour une certaine période. Le sérum antidiphtérique, obtenu chez le cheval par Roux, posséde en dehors même dè l'action curative due à son action antitoxique, des propriétés antimicrobiennes, caractérisées par le fait que l'injection permet à l'organisme infecté de se débarrasser trés rapidement du bacille développé sur ses muqueuses.

Cette propriété antimicrobienne, qui s'ajoute à la propriété antitoxique, peut du reste s'observer d'une manière tout objective, aussi bien *in vivo* qu'*in vitro*, dans l'immunité conférée par la vaccination progressive au moyen de certaines espéces microbiennes. C'est ce qu'on observe en particulier, comme l'a montré Pfeiffer, chez les animaux vaccinés au moyen du vibrion qui est l'agent pathogéne du choléra. Dans ce cas, si on emploie comme réactif le cobaye, le phénomène est si démonstratif que l'expérience est devenue classique dans les cours de bactériologie — aussi le phénoméne observé a-t-il gardé le nom de phénoméne de Pfeiffer : nous devons l'exposer ici avec quelques détails car il est le point de départ de tous les travaux qui ont été faits sur le pouvoir bactéricide des sérums et l'immunité.

Expérience de Pfeiffer. — Lorsqu'on injecte une culture de *vibrion cholérique* dans le péritoine d'un cobaye neuf, les microbes ne tardent pas à s'y multiplier et produisent une péritonite rapidement mortelle.

Si on préléve un peu de sérosité péritonéale quelques minutes ou quelques heures aprés l'inoculation, qu'on l'examine en goutte pendante ou à la chambre humide, on constate la présence dans ce liquide d'une quantité innombrable de vibrions extrêmement mobiles, et absolument semblables à ceux qu'on voit à l'examen d'un bouillon de culture.

Mais si le cobaye a été vacciné contre le choléra, soit au moyen de plusieurs injections préalables de vibrions cholériques atténués par la chaleur, soit au moyen de l'injection intrapéritonéale faite quelques heures auparavant, d'un sérum anticholérique, le phénomène se présentera tout autrement.

Injectons la même quantité de vibrions cholériques que chez notre premier cobaye, puis prélevons, au bout de 10 minutes, 1/4 d'heure, un peu de sérosité péritonéale ; l'aspect est tout différent. Non

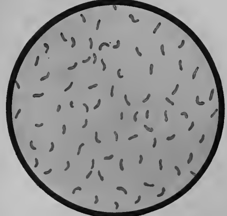


Fig. 6. — Phénomène de Pfeiffer. Culture de vibrion cholérique mélangé à du sérum d'animal neuf.

seulement les microbes ne se sont pas multipliés, mais ils ont perdu leur mobilité, leur forme allongée, ils sont en boules et ces boules mêmes ont tendance à se fondre, à se dissoudre dans le liquide avoisinant.

Ce phénomène qui se passe à l'intérieur de l'organisme peut également s'observer hors de l'organisme, *in vitro*.

Prenons d'une part du sérum de cobaye neuf (normal), mélangeons-le à une quantité équivalente d'une culture de vibrions cholériques de 24 heures bien vivants, émulsionnée dans un peu d'eau salée physiologique, nous voyons les bacilles continuer à vivre et à se

multiplier dans ce liquide exactement comme dans un bouillon de culture (fig. 6). Prenons au contraire du sérum d'un animal immunisé contre le choléra ; nous voyons au bout de quelques instants les bacilles s'immobiliser, s'agglutiner en amas, puis subir eux aussi la transformation en boules (fig. 7). Il existe donc, dans le sérum du cobaye immunisé, des substances nocives pour le vibrion cholérique,

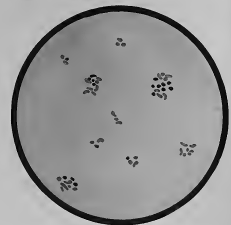


Fig. 7. — Phénomène de Pfeiffer. Culture de vibrion cholérique mélangé à du sérum d'animal immunisé contre ce vibrion (phénomène de Pfeiffer).

substances qui le paralysent, le tuent et en amènent rapidement la destruction.

Ce mécanisme n'est pas réservé exclusivement aux bactéries. C'est un mode de défense physiologique qui se produit également lorsque les éléments organiques d'autre nature sont introduits dans l'organisme, c'est un processus que Metchnikoff a comparé au processus de digestion intracellulaire qu'on observe dans les organismes inférieurs, les amibes, les protozoaires et les algues par exemple, et qu'il est facile de constater chez l'*amœba hemolytica* qu'on trouve dans les selles des sujets atteints de la dysenterie amibienne des pays chauds. Cette propriété de digestion intracellulaire s'observe également chez

les leucocytes des mammifères, si on a soin de la provoquer artificiellement. Prenons par exemple, comme l'a fait Metchnikoff[1], des globules rouges d'oie et injectons-les dans le péritoine du cobaye ; prélevons un peu de cet exsudat péritonéal au bout de quelques heures, examinons-le à la chambre humide, on constatera que la plupart des globules ont été englobés par les grands phagocytes mononucléaires,

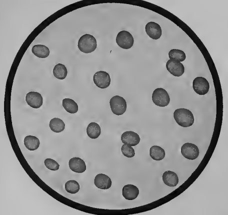


Fig. 8. — Globules rouges dans une solution isotonique de chlorure de sodium (eau salée physiologique).

et qu'à l'intérieur de leur protoplasma, ils sont en voie de résorption et de digestion[2].

Mais tandis que dans le péritoine l'injection des globules est suivie de résorption et digestion par phagocytose, si on répète l'expérience *in vitro*, ces phénomènes ne se produisent pas, les globules d'oie se

1. Metchnikoff. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1899, et *L'Immunité dans les maladies infectieuses*, Paris, 1901.

2. Ces premières observations ont permis d'interpréter le rôle normal des grands mononucléaires; on sait maintenant que tous les tissus altérés sont résorbés par les grands macrophages, ils constituent par exemple en englobant et phagocytant la myéline, les corps granuleux que l'on voit dans le ramollissement cérébral ; dans les exsudats hémorragiques, ils englobent les globules rouges ou se chargent de cristaux d'hématoïdine.

conservent intacts dans le sérum du cobaye[1]. Bordet[2], étudiant ces phénomènes, a été amené à des observations très curieuses. L'injection de fortes doses d'hématies est toxique mais il a constaté que si on faisait à un animal plusieurs injections intrapéritonéales d'une petite dose de globules d'une espèce étrangère, par exemple de globules de lapin dans le péritoine du cobaye, le sérum de ces animaux acquérait le pouvoir d'abord d'agglutiner, puis de détruire, *in vitro*,

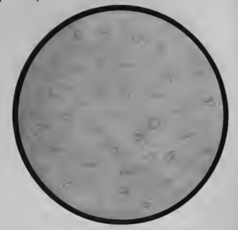


Fig. 9. — Globules rouges dans une solution isotonique de chlorure de sodium (eau salée physiologique) après l'action d'un sérum hémolytique.

les hématies de lapin qui étaient mises en contact avec lui; il démontra ainsi que le sérum des animaux préparés avec les globules d'une espèce étrangère *acquiert des propriétés hémolytiques* pour les globules de cette espèce (fig. 9 et 8).

Définissons tout d'abord le phénomène de l'hémolyse. C'est la destruction des globules rouges caractérisée par la diffusion de la

1. Nous disons plus loin que le sérum de certaines espèces est naturellement hémolytique pour les globules d'autres espèces.

2. Bordet, 1° Agglutination et dissolution des globules rouges par le sérum, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1899; 2° Les sérums hémolytiques, leurs antitoxines, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1900.

matière colorante rouge, l'hémoglobine, hors du protoplasma cellulaire. Normalement, l'hémolyse se produit *in vitro* lorsqu'on place les globules dans un milieu hypotonique, c'est-à-dire de concentration saline moindre, elle est à son maximum dans l'eau distillée.

Par contre, les globules rouges, s'il n'intervient pas de fermentation, se conservent plusieurs jours. dans un milieu salin isotonique, comme l'eau salée physiologique à 8,5 p. 100, ou dans le sérum de leur propre sang ou d'une espéce étrangére dépourvue de propriétés hémolytiques; il n'y a donc, dans le phénoméne d'acquisition de propriétés hémolytiques par le sérum d'un animal, aucune question d'osmo-nocivité.

Dans ce cas, Bordet admit, dès ses premiers travaux, qu'il s'était développé dans le sang une substance particuliére, hémotoxique ou hémolytique, analogue par ses effets à la substance bactério-toxique qui se développe dans le sérum des animaux immunisés par le vibrion cholérique ou dans le sérum des sujets infectés par le bacille d'Eberth.

Ces substances, comme le vit cet auteur, ont des propriétés analogues à celles des ferments, car elles agissent dans les mêmes conditions, à savoir : faiblement à la température du laboratoire, et très rapidement à la température de 37° à 40° qui est la condition optima; au contraire, aux environs de 0° leur action est complètement paralysée. Enfin elles sont détruites par une température relativement peu élevée et sont précipitées avec les albumines et détruites par différents agents chimiques.

Une série de recherches ultérieures de Bordet, d'Ehrlich et Morgenroth, de Sachs, pour ne parler que des principales, devaient bientôt permettre de pénétrer plus avant dans la connaissance du mécanisme intime de l'action de ces substances; cette étude aida ensuite à interpréter les phénoménes de bactériolyse.

MÉCANISME DE L'ACTION DES SÉRUMS HÉMOLYTIQUES.

Le phénoméne de l'hémolyse de globules rouges d'une espéce A sous l'influence du sérum d'animal d'une autre espéce B préparé par des injections de globules de l'espéce A se produit en milieu isotonique; il n'est, avons-nous dit, nullement en rapport avec des influences osmotiques mais bien le résultat de l'action de substances bio-chimiques se développant progressivement dans le sérum de l'animal préparé.

Avant d'étudier ces substances, il faut exposer le procédé employé pour obtenir un sérum hémolytique.

Pour obtenir chez un animal déterminé, un sérum doué des qualités requises, sans provoquer de phénomènes toxiques chez cet animal, il faut lui faire les injections de globules dans la cavité péritonéale, en ayant soin de rester toujours au-dessous de la dose mortelle (qu'on peut déterminer expérimentalement) et espacer ces injections d'un temps suffisant pour que la résorption des globules puisse se faire dans l'intervalle qui les sépare et qui doit être en moyenne de cinq à dix jours.

Pour avoir un bon sérum strictement hémolytique, il faut également avoir soin d'injecter non la masse totale du sang défibriné, mais des globules lavés à trois reprises différentes dans l'eau salée physiologique[1] et par centrifugation.

C'est ainsi que pour obtenir chez le cobaye un sérum hémolytique pour les globules de lapin, il faudra lui injecter cinq fois, à huit jours d'intervalle, 5 centimètres cubes de globules de lapin, obtenus par lavage du sang défibriné, centrifugé et lavé trois fois, et ramené après lavage à son volume primitif par adjonction d'eau physiologique. De même, pour obtenir chez le lapin un sérum hémolytique pour les globules de mouton il faudra lui injecter à cinq reprises différentes, espacées de cinq jours au moins, 5 à 8 centimètres cubes de globules de mouton lavés à l'eau salée physiologique.

Le *pouvoir hémolytique acquis*[2] résulte de l'action combinée de deux substances, qu'il est possible de séparer, parce qu'elles sont détruites par la chaleur à des températures différentes. En voici un exemple concret.

Prenons un sérum de lapin préparé, hémolytique pour les globules de mouton.

Chauffons, comme l'a fait Bordet, ce sérum à une température de 55 à 56°, pendant une demi-heure, puis mettons-le en présence de globules de mouton; ce sérum aura perdu ses propriétés hémolytiques (il n'a gardé que des propriétés agglutinantes).

Cependant le pouvoir hémolytique n'a pas disparu, ce sérum

1. Solution de chlorure de sodium de 8,5 ou 9,4 pour 1 000, isotonique au sérum sanguin.

2. Il existe dans certains sérums des *hémolysines naturelles*; c'est ainsi que le sérum d'anguille est hémolytique pour les globules de tous les mammifères — et que parmi les mammifères, le sérum de certaines espèces est hémolytique pour les globules de diverses autres espèces. Ainsi le sérum de chien est hémolytique pour les globules de cobaye, etc.

retrouve immédiatement ses propriétés, si on lui ajoute une petite quantité de sérum de lapin neuf, non chauffé. On dit alors que *le sérum hémolytique chauffé à 55° a été réactivé par l'adjonction de sérum neuf et frais*; comme ce sérum neuf n'est pas par lui-même hémolytique, c'est que certaines substances sont simplement venues réactiver l'hémolysine qui existait encore, à l'état latent, dans le sérum chauffé.

Il ne s'agit pas cependant d'une propriété latente, il y a bien là une substance active, mais dont l'action a besoin d'un *complément* qui n'existe que dans les sérums non chauffés. En effet, si après avoir laissé des globules de mouton en contact pendant une heure, à l'étuve, avec un sérum de lapin hémolytique chauffé à 55°, on centrifuge ces globules, puis qu'on les lave au moins trois fois par centrifugation dans de l'eau salée physiologique et qu'on ajoute un peu de sérum neuf, l'hémolyse se produira. La substance hémolytique modifiée par la chaleur s'est donc fixée sur les globules, à la manière d'un mordant de teinture; on dit, suivant l'expression de Bordet, que les globules ont été sensibilisés à l'action du sérum frais, d'où le nom de *sensibilisatrice* donné par cet auteur à cette substance. Il donne au contraire le nom d'*alexine* au complément détruit à 55°. Ce qui prouve bien que cette substance sensibilisatrice s'est fixée sur les globules, c'est que si on reprend le sérum hémolytique qui a été en contact avec ces globules, qu'on les mette en présence d'autres globules et qu'on le réactive avec du sérum neuf, l'hémolyse ne se produira plus, les premiers globules ont absorbé la sensibilisatrice.

Un autre procédé pour isoler l'action de la substance sensibilisatrice consiste à mettre des globules en contact avec un sérum hémolytique non chauffé pendant 24 heures à la glacière, car à cette température l'action dissolvante ne se produit pas. Si on les sépare par centrifugation et lavage à froid on constate qu'ils ont été sensibilisés, et que le sérum a été dépouillé de la sensibilisatrice; par contre, comme il n'a pas été chauffé à 55°, il a conservé son alexine et peut servir à réactiver un autre sérum hémolytique ou bactériolytique chauffé.

On peut de même fixer la sensibilisatrice à la température normale, à condition de la mettre en contact avec les globules dans une solution saline très concentrée, qui empêche l'action de l'alexine (Ehrlich et Sachs). Il existe donc bien deux substances différentes qui sont nécessaires pour que se produise le phénomène de l'hémolyse à l'aide d'un sérum préparé. Si nous chauffons un sérum hémolytique, non pas seulement à 56°, température au-dessus de laquelle il reste réactivable, mais au-dessus de 70°, il perd sa réactivabilité, les globules mis

en contact ne sont plus sensibilisés, la substance sensibilisatrice est détruite à 70°

ÉTUDE DES PROPRIÉTÉS RESPECTIVES DE LA SENSIBILISATRICE ET DE L'ALEXINE.

La sensibilisatrice est *produit d'immunisation*, *spécifique*, elle est thermostabile. Elle se fixe sur les globules correspondants.

La sensibilisatrice est produit d'immunisation, elle se développe dans les sérums préparés, et augmente au fur et à mesure des injections immunisantes, jusqu'à un maximum qu'il est ensuite difficile de dépasser[1].

La sensibilisatrice est spécifique. c'est-à-dire qu'elle n'agit que sur les globules de l'espèce animale (B) qui ont servi à faire la préparation (par injections intrapéritonéales) de l'animal (espèce A) fournisseur de sérum. Par exemple, un sérum hémolytique pour le mouton, obtenu chez le lapin par des injections de globules de mouton, restera sans action sur des hématies de bœuf, de chien, ou de toute autre espèce animale; de même, un sérum hémolytique pour le lapin, obtenu chez le cobaye par des injections de globules de lapin, restera sans action sur les hématies de chien, de mouton, etc.

Non seulement il restera sans action, mais il ne se fixera pas sur les globules d'aucune des autres espèces; si on les met en contact, même pendant un temps prolongé, le sérum gardera tout son pouvoir hémolytique pour les hématies de l'espèce B.

L'hémolysine a au contraire, comme nous l'avons dit plus haut, la propriété de se fixer énergiquement sur les globules qui ont servi à faire l'immunisation.

Prenons par exemple un dixième de centimètre cube de sérum de lapin préparé au moyen d'injections de globules rouges de mouton, et préalablement chauffé une demi-heure à 55° pour détruire son

1. En général, comme nous l'avons dit, cinq à six injections répétées à un intervalle de cinq à huit jours suffisent à obtenir un pouvoir hémolytique très intense. — Le sérum peut alors hémolyser en 10 minutes à 37° un même volume de globules lavés mis en suspension dans l'eau physiologique.

Comme nous l'avons dit, il existe dans certains sérums neufs un pouvoir hémolytique normal qui peut parfois être fort intense chez certaines espèces et pour les globules de certaines autres espèces. — Ce pouvoir hémolytique normal est dû soit à des alexines très actives, et cytotoxiques, comme dans le sérum d'anguille, alexines qui sont détruites par le chauffage à 55°, soit, pour d'autres sérums, à l'existence de véritables sensibilisatrices normales mais qui n'existent jamais qu'en faible proportion.

alexine. Mettons-le en contact avec un vingtième de centimètre cube de globules rouges de mouton en suspension dans deux centimètres cubes d'eau salée physiologique[1].

Plaçons ce mélange à l'étuve à 37° pendant une heure. Les globules n'ont subi aucune modification apparente (sauf un certain degré d'agglutination en flocons dont on peut diminuer le volume en agitant de temps en temps le tube d'expérience)[2].

Si après ce temps, on sépare les globules par centrifugation, on constate deux phénomènes qui sont la conséquence l'un de l'autre :

a) D'une part le sérum a perdu toute sa sensibilisatrice hémolytique et si on le réactive, il est incapable de produire l'hémolyse de nouveaux globules de mouton mis en contact avec lui.

b) D'autre part, les globules ont absorbé toute la sensibilisatrice qui s'est intimement fixée sur eux. En effet, même si on les lave à plusieurs reprises dans l'eau physiologique, en les centrifugeant soigneusement après chaque lavage, l'adjonction d'une petite quantité (1/10e de cmc.) de sérum d'animal neuf, produit l'hémolyse en quelques minutes à l'étuve à 37° dans les mêmes conditions que le fait le sérum hémolytique non chauffé.

Le corollaire de cette propriété c'est que d'une part, comme nous le disions à l'instant, si un deuxième lot de globules est mis en contact avec le sérum qui a servi à sensibiliser les premiers globules, ils n'y trouvent plus de sensibilisatrice et restent ensuite inattaqués, c'est-à-dire ne s'hémolysent pas en présence d'un sérum neuf.

Un autre corollaire, c'est que si on met en présence du sérum hémolytique chauffé des globules d'une autre espèce que le mouton, ceux-ci ne sont pas sensibilisés, n'absorbent aucune hémolysine, et qu'ensuite lavés et mis en présence d'un sérum neuf, ils ne subissent aucune hémolyse.

Il nous reste à revenir sur un des caractères de l'hémolysine, celui qui permet de la différencier de l'alexine, c'est sa résistance au chauffage au-dessus de 55° et jusqu'à 70°. Par opposition à la fragilité de l'alexine au chauffage, que pour cette raison on dit être *thermolabile*, on dit au contraire que les hémolysines sont *thermostabiles*.

1. En pratique, on emploie toujours des dilutions au vingtième dans l'eau physiologique pour rendre le phénomène objectif plus évident, les proportions globulaires dans le sang pur formant une masse trop épaisse et que l'agglutination rend trop compacte.

2. Il faut savoir, en effet, que la substance agglutinante des sérums résiste à 55°; les sérums chauffés gardent donc leur pouvoir agglutinant pour les hématies aussi bien que pour les microbes.

Étudions maintenant les propriétés de l'alexine.

L'alexine n'est pas produit d'immunisation et n'est pas spécifique, elle est commune à tous les sérums neufs et frais.

Nous avons dit qu'un sérum hémolytique, qui avait perdu son pouvoir lytique, par chauffage à 56° pendant une demi-heure, c'est-à-dire dont l'alexine avait été détruite, pouvait être réactivé par l'adjonction d'une petite quantité de sérum neuf, c'est donc que l'alexine n'existe pas seulement dans les sérums préparés, mais également dans le sérum des animaux neufs.

Prenons l'exemple du sérum de lapin préparé par des injections de globules de mouton et hémolytiques pour ces globules; chauffé à 55° il perd son pouvoir hémolytique, mais peut être réactivé par un sérum de lapin neuf.

Or, non seulement il peut être réactivé par un sérum de lapin neuf mais également par le sérum d'un autre animal neuf, par exemple du cobaye. — On prend de préférence ce dernier animal parce que son sérum ne présente pas d'action hémolytique naturelle, tout au moins aux doses nécessaires à cette réaction; mais on peut tout aussi bien employer le sérum d'une autre espèce et même du sérum de mouton, l'action sera identique.

Il n'est même pas nécessaire de faire le mélange de ce sérum neuf d'une autre espèce avec le sérum hémolytique, il suffit de le mettre en présence de globules sensibilisés et lavés, pour voir l'hémolyse se produire.

L'alexine donc, non seulement n'est pas un produit d'immunisation, mais elle n'est également pas spécifique, c'est une substance commune à tous les sérums et qui vient compléter l'action de la sensibilisatrice pour produire l'action lytique; c'est pourquoi les auteurs allemands avec Ehrlich, lui donnent le nom de *complément*.

Nous ne revenons pas ici sur le caractère de *thermolabilité* de l'alexine, ayant déjà suffisamment insisté sur ce point; il nous reste à étudier une des propriétés de l'alexine les plus importantes au point de vue pratique, parce que c'est sur elle qu'est basée la méthode de déviation du complément.

Si on met des globules rouges sensibilisés en présence d'un sérum neuf, dans des proportions convenables, le phénomène de l'hémolyse se produit; mais si on reprend ensuite ce sérum et qu'on le mette en présence d'autres globules sensibilisés, soit de la même espèce que précédemment, soit d'une autre espèce (mais également sensibilisés par une hémolysine spécifique), on voit que ceux-ci restent intacts, l'hémolyse ne se produit plus. — C'est que l'alexine a été épuisée par

le premier lot de globules. — L'alexine se combine en effet complétement avec les globules sensibilisés, et comme elle est en proportion relativement restreinte dans le sérum en question, elle s'épuise complétement, il n'en persiste plus, d'où impossibilité de la lyse d'un nouveau lot de globules.

Par contre, si on met en présence d'un sérum neuf des globules d'une autre espèce, non sensibilisés, non seulement l'hémolyse ne se produit pas, ce qui va de soi, mais on peut reprendre ensuite ce sérum par centrifugation, et le faire agir sur d'autres globules sensibilisés ; il a conservé tout son pouvoir lytique; c'est que l'*alexine ne se fixe pas sur les globules s'il n'y a pas comme intermédiaire une sensibilisatrice.* L'alexine en effet n'agit sur les globules qu'à la manière d'une teinture qui, pour prendre sur une étoffe a besoin d'un mordant. — (Cette comparaison, empruntée à Bordet, est tout à fait légitime, car les globules sensibilisés dépouillent le sérum de son alexine comme une étoffe mordancée dépouille une teinture de sa matière colorante.)

Ces propriétés et l'interprétation théorique qu'on en a donnée expliquent la synonymie qui a été créée par les différents auteurs qu'il est nécessaire de bien connaître pour la lecture des nombreux travaux déjà consacrés à cette question.

La *sensibilisatrice* de Bordet a aussi reçu le nom d'*ambocepteur* (Ehrlich) parce qu'elle sert d'intermédiaire entre le globule et l'alexine pour permettre l'hémolyse, de *fixateur* parce qu'elle fixe l'alexine sur le globule rouge, enfin d'*anticorps hémolytique*, terme dont nous donnerons l'explication plus loin.

L'*alexine* a également reçu le nom de *complément* (Ehrlich) parce qu'elle complète l'ambocepteur pour produire l'hémolyse — et de *cytase* (Metchnikoff et Buchner) parce qu'elle paraît avoir son origine dans les cellules de l'organisme et en particulier dans les leucocytes.

Mécanisme de la bactériolyse. — Nous venons d'étudier le mécanisme de l'hémolyse, c'est-à-dire de la destruction des globules rouges par le sérum d'une espèce étrangère préparée par des injections de ces globules : il nous faut maintenant exposer le mécanisme de la *bactériolyse*, c'est-à-dire de la destruction (ou de la modification) des bactéries par le sérum d'un animal préparé par des injections de ces bactéries, ou, en d'autres termes, *soumis à un procédé d'immunisation* contre ces qactéries. — L'étude de ce mécanisme nous sera singuliérement facilitée par le fait qu'il est absolument semblable à celui de l'hémolyse sur les détails duquel nous venons de longuement insister. Prenons par exemple le sérum anticholérique dont nous avons parlé plus haut au chapitre Ier — c'est-à-dire le sérum d'un animal immunisé par des

doses croissantes de vibrions cholériques et devenu bactériolytique pour ces vibrions (phénomène de Pfeiffer *in vitro*). Il agit dans des conditions absolument semblables à celles d'un sérum hémolytique, c'est-à-dire que son optimum d'action a lieu à 37-38° et qu'un séjour de 15 à 30 minutes à l'étuve du mélange *vibrions sérum anticholérique*, produit l'*immobilisation*, l'*agglutination*, puis une *lyse* partielle des vibrions.

Si nous faisons agir sur les vibrions un sérum préalablement chauffé à 55° la lyse ne se produit plus, il se fait seulement de l'agglutination, mais ce sérum peut être *réactivé par l'adjonction d un sérum d'animal neuf* de la même espèce ou d'une autre espèce animale, ce sérum chauffé possède également un *pouvoir sensibilisant*; les vibrions mis en contact un certain temps à l'étuve avec ce sérum, puis séparés par centrifugation, lavés à l'eau physiologique et mis en contact avec un sérum neuf, subissent une bactériolyse plus ou moins complète; de plus, ils dépouillent ce sérum neuf de sa substance lytique, c'est-à-dire de son alexine, ce sérum reste en effet sans action ensuite soit sur un autre lot des mêmes microbes sensibilisés par un sérum antibactérien correspondant soit sur des microbes d'une autre espèce sensibilisés; au contraire, des microbes non sensibilisés ne dépouillent pas le sérum neuf de son alexine.

Ajoutons que dans ces expériences, au lieu d'employer en second une autre espèce microbienne sensibilisée, on peut employer des globules rouges sensibilisés — ou inversement, on peut préalablement dépouiller un sérum neuf de son alexine à l'aide de globules sensibilisés, on voit qu'il reste ensuite sans action sur des bactéries sensibilisées.

On peut constater, d'autre part, que les sérums antibactériens sont *rigoureusement spécifiques*, qu'un sérum antityphique est sans action sur des vibrions cholériques et que, réciproquement, un sérum anticholérique est sans action sur le bacille typhique. On constate d'autre part qu'un sérum bactérien perd sa propriété d'être réactivable au-dessus de 70°; par conséquent que la sensibilisatrice bactérienne a, comme la sensibilisatrice hémolytique, été détruite à 70°.

On peut conclure de ces expériences que non seulement il y a homologie parfaite entre le phénomène de la bactériolyse et celui de l'hémolyse, mais que la sensibilisatrice bactériolytique a respectivement les mêmes propriétés que la sensibilisatrice hémolytique, qu'elle est comme elle produit d'immunisation, qu'elle est spécifique, et que, comme elle, elle sert d'*ambocepteur* pour l'absorption de l'*alexine* ou *complément*.

L'alexine est, au contraire, la même substance qui agit dans la bactériolyse et dans l'hémolyse, puisque, nous l'avons dit, *on peut dépouiller un sérum neuf de son alexine soit au moyen de globules sensibilisés, soit au moyen de bactéries sensibilisées*. C'est cette propriété d'être absorbée par une première sensibilisatrice fixée qui est la base de *la méthode* dite *de déviation du complément*, de Bordet et Gengou.

La similitude des phénomènes que l'on observe dans les sérums d'animaux préparés avec des globules, ou d'animaux immunisés avec des microbes, peuvent également se produire si on emploie pour la préparation des animaux d'autres cellules animales (sérum spermotoxique, sérum névrotoxique, hépatotoxique, etc.), ou même des substances organiques d'origine cellulaire et employées fraîches (albumine du sérum, ovalbumine, provoquant l'apparition de précipitations dans le sérum de l'animal préparé), ainsi que des toxines microbiennes (toxine diphtérique, tétanique, etc.), des venins et certaines toxines végétales comme l'abrine et la ricine (Ehrlich).

Il existe donc dans l'organisme une propriété d'ordre général qui consiste dans la production de substances antagonistes de celles qui servent à la préparation ou immunisation : *hémolysines* et *hémoagglutinines* contre les globules rouges, *bactériolysines* et *bactérioagglutinines* contre les microbes, *cytotoxines* (cytocoagulines et cytolysines) contre les cellules, *antitoxines* contre les toxines.

On désigne cette réaction sous le terme générique de production d'*anticorps*, et, par analogie, on désigne sous le nom d'*antigènes* toutes les substances ou éléments figurés, *capables, par leur pénétration dans l'organisme, de provoquer l'apparition d'anticorps*.

C'est ainsi qu'on dira que l'*hémolysine* développée dans le sérum du lapin injecté de globules de mouton est l'*anticorps hémolytique* correspondant à ces globules considérés comme *antigène*, que la substance qui détruit les vibrions cholériques dans le phénomène Pfeiffer est l'*anticorps* correspondant à ces vibrions, ceux-ci étant considérés comme l'*antigène*.

En se basant sur les propriétés des sensibilisatrices que nous avons développées, on peut formuler la loi générale suivante :

Les anticorps, substances thermostabiles sont produits d'immunisation, ils se développent au fur et à mesure de l'injection de l'antigène correspondant et sont rigoureusement spécifiques pour cet antigène. — Ils se fixent entièrement sur l'antigène correspondant (dans des conditions déterminées que nous avons exposées plus haut).

Le nombre des antigènes est illimité. Un organisme peut produire

parallèlement un grand nombre d'anticorps. Pour agir, ils ont besoin d'être complétés par l'alexine ou complément.

L'alexine, thermolabile, n'est pas spécifique, elle est commune à tous les sérums, mais elle existe en quantité limitée aussi bien dans les sérums préparés que dans les sérums neufs, aussi est-elle entièrement absorbée par un mélange antigène + anticorps mis en contact dans des proportions déterminées.

Quant à la nature des anticorps, nous ne la connaissons pas, nous ne pouvons en effet les caractériser que par leurs effets et leurs propriétés.

Cette interprétation générale du mode de réaction des organismes préparés ou immunisés nous permet de concevoir jusqu'à un certain point l'immunité naturelle. C'est parce que notre organisme a subi, au cours de son développement ancestral et individuel, une série d'invasions microbiennes et d'infections, qu'il a emmagasiné une quantité considérable d'anticorps vis-à-vis de différents agents nocifs. Suivant que l'organisme en possède déjà ou n'en possède pas, on a le temps ou non de multiplier ces anticorps à l'occasion de l'invasion d'un agent pathogène ou toxique; il y a suivant les cas : non-infection, infection avec guérison ou infection mortelle.

Telle semble être, grâce à la notion des anticorps, la conception la plus simple que nous puissions nous faire à l'heure actuelle du mécanisme de l'immunité naturelle.

LA MÉTHODE DE DÉVIATION DU COMPLÉMENT DE BORDET ET GENGOU ET SES APPLICATIONS.

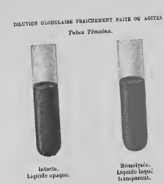
Nous avons vu que tout organisme réagissait vis-à-vis d'un antigène déterminé par la production d'un anticorps correspondant, que cet anticorps était spécifique, et enfin que l'alexine d'un sérum quelconque était absorbée par un mélange antigéne + anticorps dans des proportions voulues, de telle sorte que le sérum, étant épuisé en alexine, restait sans action si on le mettait ensuite en présence d'un autre groupement antigéne + anticorps.

Cette propriété a été utilisée par Bordet et Gengou pour le diagnostic soit de la nature de certaines infections, soit de l'espèce de certains antigénes, suivant que l'on était en possession soit de l'une, soit de l'autre des données du probléme. A la suite de leurs premiers travaux, Widal et Le Sourd ont décrit, sous le nom de *réaction de*

PLANCHE III

DILUTION GLOBULAIRE FRAICHEMENT FAITE OU AGITÉE

Tubes Témoins.

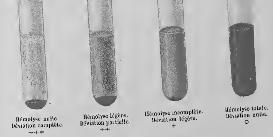


Intacte.
Liquide opaque.

Hémolysée.
Liquide laqué transparent.

DILUTION GLOBULAIRE APRÈS SÉDIMENTATION OU CENTRIFUGATION

Reactions de déviation.



Hémolyse nulle. Déviation complète. +++

Hémolyse légère. Déviation partielle. ++

Hémolyse incomplète. Déviation légère. +

Hémolyse totale. Déviation nulle. O

Différents aspects de l'hémolyse dans la déviation du complément.

fixation, l'absorption de l'alexine par le bacille d'Eberth mis en présence du sérum des typhiques et ont montré ses applications au diagnostic. Ils ont vu le même phénomène pour le bacille tuberculeux chez un certain nombre de malades. Pagniez et Camus ont constaté d'autre part qu'on pouvait l'observer en prenant de la tuberculine comme antigène.

Avant de formuler les règles de la méthode de déviation du complément, prenons-en un exemple concret.

Soit un sérum d'animal immunisé contre le choléra; nous savons que, si on met ce sérum chauffé en présence de vibrions cholériques, les sensibilisatrices anticholériques se fixeront sur les vibrions. Si on ajoute ensuite du sérum de cobaye neuf, les vibrions sensibilisés fixeront l'alexine. Si enfin on ajoute des globules rouges sensibilisés dans ce sérum, ils n'y trouveront plus d'alexine et l'hémolyse ne se fera plus. On dit alors que les *vibrions cholériques sensibilisés ont dévié le complément.*

Le procédé le plus simple pour constater la déviation du complément par un antigène sensibilisé est d'ajouter ensuite des globules sensibilisés, la réaction appréciable au simple examen des tubes permet de voir si l'hémolyse ne se fait pas ou se fait, indiquant ainsi que le complément a été dévié ou qu'il est encore libre.

Supposons maintenant que nous ne sachions pas si le sérum d'un individu donné contient des sensibilisatrices anticholériques, mais que nous en présumions l'existence. Il suffit de mettre ce sérum (préalablement chauffé à 55° pour détruire l'alexine), en contact avec des vibrions cholériques dans des conditions et proportions voulues. Si ce mélange dévie le complément d'un sérum neuf ultérieurement ajouté, c'est qu'il contenait bien des anticorps cholériques, puisque, nous le savons, la réaction est rigoureusement spécifique.

D'une manière plus générale on peut dire que, *pour déceler la présence d'un anticorps présumé dans un sérum donné, il suffit de mettre en contact avec l'antigène correspondant un échantillon chauffé à 55° du sérum en question, puis d'ajouter un sérum neuf. La déviation du complément (décelée par l'absence d'hémolyse des globules sensibilisés ultérieurement ajoutés) manifestera l'existence de ces anticorps.*

Inversement, si on possède un sérum riche en anticorps déterminés, la déviation du complément en présence de l'antigène correspondant permettra de déterminer la nature de cet antigène. Cette réaction est utilisée surtout par les bactériologistes, et est supérieure à l'agglutination, pour déterminer la nature d'une espèce bactérienne.

Déviation du Complément par les sérums antitoxiques en présence des toxines correspondantes.

(N° 64.)

Dans son important travail sur sa « Conception générale des anticorps et de leurs effets », M. Nicolle a signalé, dans le mémoire fait en collaboration avec M. Pozerski, qu'on pouvait, en hypersensibilisant des cobayes avec différentes toxines, obtenir avec leur sérum la déviation du complément en présence de la toxine correspondante. Ces auteurs avaient pensé que le sérum des chevaux hyperimmunisés était également capable de produire cette déviation, c'est-à-dire qu'il contenait, à côté des antitoxines vraies (coagulines de Nicolle) qui ne nécessitent pas l'adjonction d'alexines, des substances nécessitant au contraire cette adjonction (lysines de Nicolle), mais leurs examens n'avaient porté que sur deux échantillons, l'un de sérum antidiphtérique, l'autre de sérum antitétanique, et avaient été négatifs.

Nous avions pour notre part été amené à nous demander si les mélanges en proportions convenables de toxines et sérums antitoxiques ne pouvaient pas produire la fixation de l'alexine. Grâce aux indications de M. Nicolle, nous sommes arrivé à perfectionner la méthode d'une manière assez rigoureuse pour obtenir facilement la fixation de l'alexine sur la toxine au moyen d'un ambocepteur.

Il suffit, pour rendre cette réaction démonstrative, d'employer une toxine stabilisée[1], un sérum hémolytique rigoureusement titré et une alexine stable et relativement faible (vieillie 15 jours à la glacière).

Voici, par exemple, les proportions optima pour le sérum antidiphtérique de l'Institut Pasteur, le tableau comportant également les témoins pour la dose correspondante :

1. La toxine stabilisée est de la toxine chauffée pendant cinq minutes à 100 degrés. Nos expériences préalables nous ont permis de constater qu'elle donnait une réaction aussi nette et avait l'avantage de ne pas varier d'un jour à l'autre comme la toxine fraîche.

	SÉRUM antidiphtér. (chauffé).	TOXINE diphtérique stabilisée.	ALEXINE de cobaye de 15 jours	EAU physiologique.	GLOBULES mouton 5%	AMBOCEPTEUR lapin, mouton.	RÉSULTATS après 1/2 heure à 38 degrés.
	0,1	0,3	0,1	0,4	1	0,1	Hémolyse nulle.
1	—	0,3	0,1	0,5	1	0,1	Hémolyse totale.
2	0,1	—	0,1	0,7	1	0,1	Hémolyse totale.
3	0,1	Tox. tétan. 0,3	0,1	0,4	1	0,1	Hémolyse totale ou presque totale.
4	Sérum norm. 0,1	Tox. dipht. 0,3	0,1	0,4	1	0,1	Hémolyse totale.

Comme il s'agissait dans ce cas d'un sérum global, produit par le mélange du sérum d'un certain nombre d'animaux immunisés, nous avons été amené à étudier les sérums individuels de ces chevaux mis à notre disposition par le service de sérothérapie.

Nous avons ainsi constaté que le pouvoir de déviation du complément était très inégalement réparti suivant les individus; c'est ainsi que certains d'entre eux déviaient avec une grande intensité, au point qu'après une demi-heure d'étuve et, ensuite 24 heures à la température du laboratoire, il n'y avait aucune hémolyse, tandis que d'autres déviaient incomplètement; enfin que chez un certain nombre, la déviation était nulle, l'hémolyse se faisant aussi rapidement que dans les tubes témoins. Voici trois types parmi 51 échantillons de sérum immunisés par la toxine diphtérique que nous avons examinés :

CHEVAUX	SÉRUM de cheval immunisé.	TOXINE diphtérique fixe.	ALEXINE de cobaye de 15 jours	EAU physiologique.	GLOBULES mouton 5%	AMBOCEPTEUR lapin, mouton.	RÉSULTATS 1/2 heure étuve.	24 heures.
Nos 30	0,1	0,3	0,1	0,6	1	0,1	H. nulle.	H. nulle.
39	0,1	0,3	0,1	0,6	1	0,1	Nulle.	Légère.
46	0,1	0,3	0,1	0,6	1	0,1	Partielle.	Totale.

Nous avons également examiné 11 chevaux immunisés contre le tétanos. Le pouvoir déviant du sérum antitétanique est moins intense que celui du sérum antidiphtérique, mais sur les sérums individuels on peut constater les mêmes différences dans ce pouvoir.

En comparant l'observation des différents animaux et les résultats fournis par l'étude de leur sérum, nous avons pu constater que chez un certain nombre d'entre eux, qui déviaient fortement le complément, il y avait eu pendant un certain temps des œdèmes, c'est-à-dire des accidents d'anaphylaxie, allant même jusqu'à nécessiter l'interruption de l'immunisation, tandis que chez les animaux qui ne dévient pas du tout, les injections de toxine n'ont jamais produit aucun accident. Il semble bien, par conséquent, qu'il existe un rapport entre le pouvoir de déviation du complément et l'état d'anaphylaxie.

Recherches sur la réaction de Wassermann.
(N° 59, 75.)

Nous avons été un des premiers, après les publications de Wassermann et Bruck en Allemagne et de Levaditi en France, à appliquer la méthode de Wassermann à l'étude du liquide céphalo-rachidien et du sérum sanguin.

Notre premier travail a porté sur 20 cas de paralysie générale et de syphilis nerveuse. Il nous a permis de confirmer les travaux initiaux et de constater que la réaction était toujours positive dans la paralysie générale.

A l'occasion de ce travail, et d'autres recherches portant sur le sérum sanguin des hérédo-syphilitiques, nous avons pour la première fois signalé qu'on obtenait les mêmes résultats si, au lieu d'un extrait de foie syphilitique, on employait un extrait de foie normal. Nous avons donc le premier signalé que la réaction de Wassermann n'était pas due à l'existence de vrais anticorps syphilitiques, mais à des substances particulières qui n'existent que dans les organismes infectés par la syphilis ou des maladies voisines. On sait que, depuis, ce fait a été reconnu exact par de très nombreux auteurs, tant en France qu'en Allemagne, et qu'on en est même arrivé à remplacer l'extrait de foie syphilitique par des extraits de foie normal, et même de cœur de cobaye ou de cœur humain. Il est, en effet, démontré aujourd'hui que les substances qui agissent pour fixer l'ambocepteur dans la réaction de Wassermann sont des lipoïdes, dont on peut même préparer des solutions chimiquement titrées, comme l'a fait Sachs.

Nous reconnaissions cependant, dès ces premières recherches, la valeur de la réaction de Wassermann, qui, si elle n'est pas due à la présence de véritables anticorps, n'en est pas moins caractéristique

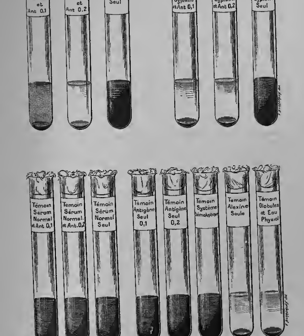


Fig. 10. — Reaction de Wassermann. Notre dispositif d'expérience avec la série complète des témoins nécessaires.

de la syphilis, à part quelques exceptions aujourd'hui dûment établies. Nous avons, d'autre part, dans notre monographie : *Anticorps, antigènes et déviation du complément*, exposé en détail la technique de la réaction de Wassermann telle qu'on la pratique actuellement et discuté sa valeur diagnostique.

Nous avons en particulier insisté sur la nécessité de faire toujours une série de témoins pour pouvoir donner des conclusions fermes. La figure n° 10 montre comment nous avons établi le dispositif de l'expérience.

RECHERCHES SUR LA DÉVIATION DU COMPLÉMENT DANS LE SÉRUM DES TUBERCULEUX.

Nos premières études sur les poisons tuberculeux avaient particulièrement attiré notre attention sur les manifestations d'anaphylaxie tuberculeuse; nous avions constaté, dès 1902, que le liquide céphalo-rachidien des sujets atteints de méningite tuberculeuse provoquait, en injection intracérébrale, la mort des cobayes tuberculeux — aussi devions-nous tout naturellement être amenés à rechercher la présence d'anticorps spécifiques dans le sérum des tuberculeux, c'est ce que nous avons entrepris à la suite de la découverte des réactions locales à la tuberculine.

Déviation du Complément à la tuberculine et cuti-réaction (N° 69).

Au cours de ses belles recherches sur les anticorps, Nicolle a montré qu'on pouvait obtenir, avec le sérum des cobayes hypersensibilisés à certains poisons tuberculeux, la déviation du complément en présence de ces poisons, ce qu'il explique par la formation d'anticorps lytiques à laquelle sont dus, selon lui. les phénomènes d'hypersensibilité.

D'autre part, les travaux de Pirquet, de Calmette, de Marfan et Oppert ont montré que les phénomènes de cuti-réaction et d'ophtalmo-réaction rentraient dans la catégorie des phénomènes d'anaphylaxie tuberculeuse, au même titre que la réaction thermique à l'injection de tuberculine, comme je l'ai moi-même signalé antérieurement (fig. n° 44).

Il était donc intéressant de rechercher si on peut trouver la dévia-

tion du complément en présence de tuberculine chez les sujets qui présentent des phénomènes d'anaphylaxie tuberculeuse sous forme de cuti-réaction. La déviation du complément en présence du bacille de Koch a été obtenue dans le sérum des animaux par Bordet et Gengou, dans le sérum humain par J. Camus et Pagniez, Widal et Lesourd, et la déviation du complément, en présence de tuberculine dans le sérum d'individus tuberculeux, a été pratiquée pour la première fois par J. Camus et Pagniez, puis par Wassermann, Citron et par Lüdke mais ces auteurs ne l'ont obtenue que difficilement, sauf chez les malades soumis à des injections thérapeutiques répétées de tuberculine. Pour ma part, j'ai constaté qu'il était relativement facile d'obtenir cette réaction, à condition d'employer les différents éléments dans des proportions rigoureusement titrées, en se tenant aux doses limites et, notamment, en employant des alexines affaiblies par vieillissement de quelques jours, comme l'ont indiqué Nicolle et Pozerski, et comme je l'ai fait pour rechercher la déviation du complément en présence des toxines dans les sérums antitoxiques. Voici les proportions que j'ai employées :

SÉRUM tubercul. chauffé à 50°	TUBERCUL. brute diluée au 1/4	ALEXINE de cobaye vieillie 15 jours.	GLOBULES de bœuf à 5 pour 100.	SÉRUM hémol. lapin-bœuf	EAU physiologique.	RÉSULTATS après 1/2 heure d'étuve à 38 degrés.
0,3	0,2	0,1	1 c. c.	0,1	0,3	Hémol. nulle.
0,3	—	0,1	1 c. c	0,1	0,5	Hémol. totale.
0,3	0,2	0,1	1 c. c.	0,1	0,6	Hémol. totale.

Nous avons étudié ainsi, dans le service de M. Marfan, à l'hôpital des Enfants-Malades, le sérum de trente enfants soumis à la cuti-réaction, atteints de manifestations tuberculeuses, suspects de tuberculose, ou atteints d'affections aiguës non tuberculeuses. Nous avons choisi des enfants de préférence à des adultes, parce que chez ceux-ci les lésions tuberculeuses latentes sont si fréquentes qu'il est difficile d'avoir des points de repère.

Sur 30 cas examinés il y a eu dans 28 cas concordance absolue des deux réactions; dans 23 cas, elles étaient toutes deux positives; dans 5 cas, elles étaient toutes deux négatives; dans 2 cas seulement, la déviation du complément a été seule positive. Or, l'un de ces deux cas, au moins, était nettement suspect de tuberculose.

Nous avons donc été amenés à conclure, comme cela était, du reste, présumable, que *la cuti-réaction et la déviation du complément sont, au même titre, des manifestations anaphylactiques indiquant le développement d'anticorps lityques dans l'organisme infecté de tuberculose.* On est donc également autorisé à admettre que c'est la présence des anticorps lytiques dans le sérum et leur mise en liberté au niveau de l'inoculation cutanée de tuberculine qui déterminent la réaction papulo-érythémateuse locale qui caractérise la cuti-réaction, ou l'injection conjonctivale locale de l'ophtalmo-réaction.

Méthode simplifiée de déviation du Complément à la tuberculine.

(N° 70).

Au cours de nos recherches, nous avons été amené à employer une méthode simplifiée qui permet de déceler facilement la présence d'anticorps pour la tuberculine dans le sérum des tuberculeux.

C'est à Jean Camus et P. Pagniez que revient le mérite d'avoir les premiers cherché à démontrer l'existence d'une sensibilisatrice dans le sérum des tuberculeux en employant comme alexine le sérum humain frais. Dans ma technique, j'emploie, comme eux et comme Bauer l'a proposé pour simplifier la réaction de Wassermann, le pouvoir alexique du sérum à étudier, fraîchement recueilli, et, comme ce dernier auteur, j'utilise l'existence de la sensibilisatrice hémolytique normale du sérum humain pour les globules de mouton.

Bien que Jousset ait montré que le pouvoir alexique du sérum humain était variable, et qu'il ait de ce fait, critiqué les procédés qui emploient l'alexine humaine, je puis dire que, dans la plupart des cas, e n'ai pas eu de causes d'erreur relevant de cette variabilité — il suffit d'ailleurs, dans ces cas douteux, de recourir au procédé classique de Bordet et Gengou.

Voici mon dispositif d'expérience :

	I			II
	SÉRUM frais.	TUBERCULINE BRUTE diluée au 1/5 dans l'eau physiologique.	EAU physiologique.	GLOBULES DE MOUTON à 5 pour 100 dans l'eau physiologique.
Tube *a*.	0,1 c. c.	0,1 c. c.	0,1 c. c.	0,1 c. c.
Tube *b*.	0,1 c. c.	—	0,2 c. c.	0,1 c. c.

Les mélanges I sont mis à l'étuve à 38 degrés pendant une heure, puis on ajoute II (la dilution de globules de mouton) et on remet à l'étuve en surveillant l'hémolyse; celle-ci se fait en quelques minutes dans le tube *a* témoin; au contraire, elle ne se fait pas dans le tube *b* si le sérum contient des anticorps; s'il n'en contient pas, l'hémolyse se fait aussi vite ou presque aussi vite que dans le témoin.

Pour simplifier encore les manipulations et éviter l'emploi des pipettes graduées. on peut remplacer la proportion de 0,1 centimètre cube par 3 gouttes des différents éléments.

Les résultats fournis par cette technique simplifiée concordent avec ceux de la technique classique exposée, mais étant moins sensible, celle-ci ne peut démontrer la présence d'anticorps que lorsqu'ils sont en assez grande abondance; dans ces cas, on observe un empêchement de l'hémolyse qui persiste deux ou trois jours, le liquide restant incolore avec sédimentation des globules au fond du tube. Pour les cas douteux où l'on n'observera qu'un léger retard de l'hémolyse, il faudra recourir au procédé classique rendu très sensible en employant de l'alexine de cobaye vieillie et en se plaçant aux doses limites.

Comme cela a été signalé par les diverses réactions de l'organisme à la tuberculine, l'existence d'anticorps pour cette substance ne peut se déceler chez tous les tuberculeux. Par conséquent, on ne peut tirer de conclusions de cette réaction que lorsqu'elle est positive; dans ce cas, elle a évidemment une grande valeur, puisqu'il s'agit d'une réaction spécifique à un des poisons du bacille tuberculeux.

L'avantage de cette technique simplifiée, qui ne nécessite, en dehors du sérum humain, que de la tuberculine brute de l'Institut Pasteur et des globules de mouton, qu'il est aisé de se procurer dans tout abattoir, est de donner un résultat en une heure et demie au maximum, et de pouvoir se pratiquer même dans un laboratoire simplement monté; elle devient donc un procédé d'exploration clinique. Quelques heures après avoir prélevé le sang, elle peut fournir des renseignements intéressants, que compléteront la cuti, ou l'ophtalmo-réaction, et permettre ainsi une sorte de séro-diagnostic de l'infection tuberculeuse au moins sous certains de ses modes.

Étude de la déviation du Complément dans le sérum des tuberculeux au moyen des antigénes de Calmette (N° 120).

Nous avons étudié, en collaboration avec M. E. Vaucher, la valeur respective des antigènes B^1 et B^2 de Calmette, en les comparant à celle de la tuberculine brute.

Nos expériences, absolument confirmatives de celles de Calmette, nous ont montré la supériorité de ces antigènes (B^1 extrait de corps bacillaires par l'eau distillée) (B^2 extrait de corps bacillaires par l'eau physiologique peptonée) sur la tuberculine brute.

Comme l'a vu Calmette, tous les tuberculeux, sauf de rares exceptions, donnent une réaction positive avec B^2 (45 0/0). La réaction avec B^1 est plus rare; nous avons trouvé, comme Calmette, 92 0/0 de cas positifs.

Dans un de nos cas, la réaction nous a permis d'affirmer la tuberculose au cours d'une infection péritonéale subaiguë dont la nature n'avait pu être déterminée par les autres procédés d'investigation, et nous croyons qu'il y a là un procédé appelé à rendre de grands services, particulièrement au début de certaines de ces formes générales, à allures subaiguës, que notre maître M. Landouzy a si remarquablement isolées, au point de vue clinique, sous le nom de typho-bacillose.

Techniques du diagnostic par la méthode de déviation du Complément (N° 82).

Après une longue pratique de la méthode de Bordet et Gengou, nous avons été amené, sur la demande d'élèves et amis, à publier sur ce sujet un petit manuel, accompagné de nombreux tableaux, qui permettent de disposer très rapidement une expérience lorsqu'on se trouve appelé à faire l'examen de tel ou tel sérum pathologique, ou à déterminor la nature d'un antigène.

Nous avons apporté des développements particuliers à la description de la méthode de Wassermann, qui est devenue uno nécessité courante dans tous les services d'hôpitaux; nous avons décrit, après la méthode classique, les différents procédés de simplification qui permettent dans certains cas d'obtenir un diagnostic presque extemporané.

Enfin, pour rendre ce livre vraiment pratique, nous avons apporté un soin tout particulier à décrire les techniques les plus précises



Fig. 11. — Saignée du lapin pour recueillir le sérum aseptiquement. 1er temps.



Fig. 12. — Saignée du lapin. 2e temps.

pour recueillir les différents éléments de la réaction : sang, sérum, globules, etc. Un certain nombre de photographies originales permettent au lecteur de comprendre les différents temps des opérations décrites, nous en donnons ci-contre quelques figures.

La stabilisation des hématies par le formol et leur emploi dans la réaction de Wassermann (Nos 79, 81, 110, 114).

Le séro-diagnostic de la syphilis par la réaction de Wassermann étant devenu dans la pratique journalière un élément absolument nécessaire à côté des investigations cliniques, lorsque se pose le problème de la nature spécifique de nombreuses affections, la méthode primitive de Wassermann a été modifiée et simplifiée par différents techniciens qui ont cherché à en rendre l'usage plus pratique. Mais toutes ces méthodes nécessitent l'emploi d'hématies fraîches ou conservées à la glacière. Or, il est nombre de cas où l'on ne peut, dans un laboratoire d'hôpital, se procurer extemporanément des hématies de l'espèce voulue, ou du moins les conserver, si on n'a pas à sa disposition une glacière; encore faut-il, si on la possède, avoir la possibilité d'aller tous les huit jours à l'abattoir pour renouveler une provision qui ne supporte pas, on le sait, une conservation plus longue par le froid.

Avec M. Launoy, au cours de recherches sur la déviation du complément et sur l'hémolyse, nous avons été amenés à remarquer que l'adjonction de doses faibles de formol à des globules lavés, en permettait la conservation, à la température de la chambre, pendant plusieurs semaines. Nous avons alors examiné si cette conservation artificielle ne les modifiait pas au point de vue des réactions hémolytiques; nous avons pu constater ainsi que, dans les proportions déterminées que nous indiquons, les globules stabilisés se comportaient, pendant au moins trois semaines, exactement de la même façon que des hématies fraîches, dans toutes les réactions de déviation du complément. Sans donner toutes les vérifications préalables qui ont été exposées en détail dans le mémoire que nous avons publié sur ce sujet avec M. Launoy dans les *Annales de l'Institut Pasteur*, nous rappellerons seulement ici que le meilleur procédé de stabilisation par nous obtenu consiste à ajouter, dans les tubes à essai, à 10 cm³ de globules lavés trois fois à l'eau physiologique et ramenés au volume primitif du sang, 2 dixièmes de centimètre cube d'une solution de formol ordi-

naire préalablement diluée au dixième, puis à agiter pendant quelques instants pour répartir également l'agent fixateur.

Les tubes ainsi préparés peuvent être conservés à la température du laboratoire, sans que, au moins pendant les trois premières semaines, les globules présentent aucune altération de leur aspect morphologique, à part un certain brunissement qui, d'ailleurs, disparaît pour laisser réapparaître la coloration normale, lorsqu'on dilue les globules dans de l'eau physiologique et qu'on les agite quelques instants au contact de l'air.

Ainsi préparés, les globules peuvent être employés, au même titre que des globules frais, dans toutes les expériences de déviation de complément et en particulier pour la méthode de Wassermann.

Nous donnons à titre d'exemple, un tableau qui permet de se rendre compte de la facilité de cet emploi.

Nous avons répété cette expérience avec différentes séries de globules formolés, avec des sérums syphilitiques fraîchement ou anciennement recueillis, la plupart dans le service de M. Jeanselme, à l'hôpital Broca, que nous sommes heureux de pouvoir remercier ici de son obligeance; nous avons toujours eu des résultats identiques avec les globules stabilisés et les globules frais. Dans les cas où la réaction de Wassermann est intense, elle persiste pendant vingt-quatre et quarante-huit heures, c'est-à-dire que les globules se sédimentent et le liquide reste absolument clair. Dans ce cas, nous avons eu parallélisme absolu entre les globules frais et les globules formolés.

Tableau I. — *Dispositif de la réaction de Wassermann avec les globules frais et globules stabilisés par le formol..*

SÉRUM syphilitique à examiner chauffé à 55°.	ANTIGÈNE dilué au 1/10.	ALEXINE fraîche au 1/4	EAU physiologique.	GLOBULES 5 pour 100	SÉRUM hémolytique.	RÉSULTATS après 1/2 h. d'étuve à 38 degrés.	
						Globules frais.	Globules formolés.
0,2	0,1	0,1	0,5	1 c. c.	0,1	H. nulle.	H. nulle.
—	0,1	0,1	0,7	1 c. c.	0,1	H. totale.	H. totale.
0,2	—	0,1	0,6	1 c. c.	0,1	H. totale.	H. totale.
—	—	0,1	0,8	1 c. c.	0,1	H. totale.	H. totale.
—	—	0,1	0,9	1 c. c.	—	H. nulle.	H. nulle.

Nous avons donné dans notre mémoire le tableau résumant l'examen du liquide des différents cas que nous avons examinés.

Nous avons également contrôlé la valeur de ces globules dans

l'examen du liquide céphalo-rachidien par la méthode de Wassermann et Brucke; les globules stabilisés se sont comportés comme les globules frais.

Enfin, nous avons pratiqué la méthode Hecht-Bauer en employant les globules stabilisés et les globules frais, là aussi les résultats ont été identiques.

Nous avons répété ces examens sur deux séries avec des résultats toujours identiques pour les globules stabilisés et les globules frais.

Tableau II. *Réaction de Hecht-Bauer avec les globules stabilisés.*

SÉRUM frais.	ANTIGÈNE alcoolique dilué au 1/10.	EAU physiologique.	GLOBULES mouton 5 pour 100.	RÉSULTATS	
				GLOBULES frais.	GLOBULES formolés.
0,1	0,1	0,1	0,1	H. nulle.	H. nulle.
0,1	—	0,2	0,1	H. totale.	H. totale.

Depuis la publication de notre mémoire, notre procédé a été contrôlé et employé avec succès dans un certain nombre de laboratoires, en France et à l'étranger. Comme il peut offrir à beaucoup de travailleurs une simplification de matériel et surtout une économie précieuse de temps et de manipulation, nous avons jugé utile d'en donner ici une description succincte, suffisante cependant pour permettre à chacun de l'appliquer dans le laboratoire même le plus rudimentaire; il offre aussi l'avantage de permettre d'envoyer à de grandes distances, par la poste ou par colis, des hématies qui conservent toutes les qualités des hématies fraîches pendant plusieurs semaines, ce qui, en particulier, peut être apprécié dans les laboratoires de campagne et les laboratoires coloniaux.

IV

RECHERCHES SUR L'ANAPHYLAXIE

ET EN PARTICULIER

L'ANAPHYLAXIE TUBERCULEUSE

La découverte de l'anaphylaxie par Charles Richet est, de l'avis unanime, de la plus haute importance pour l'interprétation d'un grand nombre de phénomènes restés jusqu'alors inexplicables; nous en avons montré tout l'intérêt dans une monographie consacrée à ce sujet, et publiée chez Masson sous le titre de *l'Anaphylaxie et les réactions anaphylactiques. — Maladie du sérum. — Cuti et ophtalmo-réaction à la tuberculine.*

La connaissance de l'état anaphylactique ouvre au médecin aussi bien qu'au bactériologiste des aperçus tout nouveaux dans le domaine des conditions de l'immunité.

Dès nos premiers travaux sur les poisons tuberculeux notre attention avait été attirée par la constatation des phénomènes anaphylactiques, et nous avions recherché, comme nous l'avons dit plus haut, quels étaient, parmi les éléments constitutifs du bacille tuberculeux, ceux qui produisent l'état anaphylactique et quels étaient ceux qui produisent la réaction d'anaphylaxie. Nous avons constaté que les poisons à action locale, poisons spécifiques des lésions caractéristiques du tubercule, étaient dépourvus de l'une et l'autre de ces propriétés; que, pour produire l'état anaphylactique, il faut le bacille vivant, et que la provocation des accidents anaphylactiques est exclusivement réservée à la tuberculine.

Nous avons exposé plus haut les rapports que nous avions constatés entre l'état anaphylactique démontré par la cuti-réaction et l'existence d'anticorps dans le sérum des tuberculeux. Il n'y a encore là que des jalons posés dans l'étude du pouvoir pathogène du bacille tuberculeux et des réactions de l'organisme à ce bacille; elles peuvent

cependant nous laisser espérer arriver un jour à la production de l'immunité tuberculeuse, et, sinon à la vaccination contre la tuberculose, du moins à la découverte du moyen de faire produire à l'organisme des anticorps capables de neutraliser sur place l'action du bacille tuberculeux et de permettre aux processus phagocytiques et réactionnels de lutter victorieusement contre l'invasion du bacille tuberculeux.

A l'heure actuelle, ces problèmes sont si complexes qu'il est malaisé d'en chercher directement la solution, aussi avons-nous pensé que, là encore, c'était au moyen d'éléments non virulents, c'est-à-dire de cellules organiques, qu'il fallait chercher à éclairer le problème de la réaction anaphylactique. Nous avons donc cherché tout d'abord à produire l'anaphylaxie pour les éléments nobles de certains tissus, et avons employé avec succès la substance nerveuse.

Anaphylaxie pour la substance grise cérébrale.
(N° 74.)

Dès nos premiers travaux sur les sérums névrotoxiques, nous avions constaté, comme l'avait fait le premier Delezenne, que le lapin ne supporte pas les injections répétées de cerveau de chien, qu'il meurt au bout de deux ou trois injections intrapéritonéales et qu'il en est de même pour le mouton auquel on fait des injections sous-cutanées de cerveau de chien. Malgré des premiers essais négatifs qui concordaient avec les résultats de Remmlinger, lequel n'était pas parvenu à produire d'anaphylaxie avec la substance des centres nerveux, nous avons, à la suite des travaux de M. Delanoë, repris cette question. En essayant des modes d'expériences variés, nous sommes arrivé à obtenir des phénomènes typiques d'anaphylaxie chez des lapins, au moyen de l'injection d'émulsions de cerveau de chien.

Les lapins qui ont reçu une seule fois une dose minime d'émulsion de cerveau de chien sous la peau présentent, trois semaines après, un état anaphylactique qui se caractérise par la mort avec les symptômes typiques lorsqu'on leur injecte dans les veines cinq centimètres cubes du liquide centrifugé d'une émulsion semblablement préparée.

Par contre, en employant le même procédé pour le cobaye, même en faisant varier les doses dans de larges proportions, il est impossible d'obtenir, dans aucune condition, des phénomènes d'anaphylaxie.

De ces expériences, il nous semble qu'on est en droit de tirer un certain nombre de conclusions qui méritent d'être notées.

Tout d'abord, elles corroborent les faits que nous avions constatés, en préparant des sérums névrotoxiques pour le chien, à savoir que le lapin ne supporte pas les injections répétées de cerveau de chien (fait que M. Delezenne a signalé dans son premier mémoire sur les sérums névrotoxiques), tandis que le cobaye les supporte fort bien, ce qui lui permet de fabriquer un sérum névrotoxique. Mais il y a là surtout un fait dont la portée est plus haute au point de vue de la doctrine de l'anaphylaxie.

En employant comme antigène le cerveau de chien, on obtient chez le lapin le phénomène de Théobald Smith (anaphylaxie par une seule injection préparatoire à dose faible) qu'on ne peut obtenir avec le sérum (on n'obtient, avec cet antigène, que le phénomène d'Arthus) ; au contraire, chez le cobaye, qui est si sensible au sérum, on n'obtient pas le phénomène de Théobald Smith avec la substance cérébrale.

Par conséquent, on peut dire que, non seulement en faisant varier les doses, mais aussi qu'en faisant varier soit l'antigène, soit l'espèce réceptrice, on produit ou non les conditions de l'anaphylaxie.

L'action antianaphylactique des solutions saturées de chlorure de sodium.

(N° 95.)

Friedberger et Hartoch ont prétendu que l'injection intraveineuse de solutions hypertoniques de chlorure de sodium empêchait le choc anaphylactique en paralysant l'action de l'alexine.

Au cours de nos recherches sur la participation de l'alexine à la constitution du poison anaphylactique, nous avons pu démontrer, avec M. Launoy, à l'aide d'une série d'expériences minutieusement réalisées, que les conclusions de ces auteurs ne s'appliquent qu'aux doses déchaînantes limites, non mortelles, mais qu'elles ne peuvent être considérées comme légitimes pour les doses limites mortelles et *a fortiori* pour les doses sûrement mortelles.

Recherches sur le rôle de l'alexine dans la production de l'anaphylaxie.

(N° 97 et 107.)

La nature des phénomènes qui caractérisent l'anaphylaxie est encore des plus obscures, la plupart des auteurs qui se sont particulièrement occupés de cette question, admettent, comme Ch. Richet,

qu'il se produit un poison dans l'organisme au moment de l'injection déchaînante, aussi l'étude du poison anaphylactique a-t-elle été en ces dernières années l'objet de nombreux travaux ; il faut citer entre autres ceux de Friedberger, qui est parvenu à obtenir *in vitro*, par le mélange d'un sérum antigène avec celui de l'animal préparé, un produit qu'il nomme anaphylotoxine, parce qu'il le considère comme identique à la substance toxique qui, dans l'organisme préparé, détermine les accidents anaphylactiques, au moment de l'injection déchaînante.

Cet auteur, ayant reconnu que l'alexine est nécessaire à la constitution de l'anaphylotoxine, a cherché à établir l'identité du poison obtenu *in vitro* avec le poison hypothétique qui se développerait dans l'organisme pour déterminer le choc anaphylactique. Reprenant sous une autre forme les premières recherches de Sleeswijk, il s'est basé sur une série d'expériences pour montrer qu'il se produit toujours, après le choc anaphylactique, une diminution plus ou moins considérable de l'alexine du sang circulant.

Nous avons pour notre part repris cette étude en nous mettant dans des conditions rigoureuses qui sont les suivantes.

Les cobayes sensibles étaient, pour l'anaphylaxie active, des animaux préparés par une injection de 0,01 c. c. de sérum de cheval, faite au moins quinze jours auparavant, ou bien des animaux éprouvés avec du sérum antidiphtérique dans les mêmes conditions. La dose déchaînante employée a été soit une dose minime, mais sûrement mortelle (0,02 c. c. par 100 grammes d'animal), déterminée par des expériences préalables, soit des doses plus fortes lorsque nous employons du sérum chauffé. Nous avons, en effet, sur le conseil de M. Nicolle, expérimenté également avec du sérum chauffé pour être certains que le sérum de cheval frais n'apportait pas une quantité d'alexine suffisante pour pouvoir intervenir dans l'expérience.

Les prises de sang, toujours de 2 c. c. étaient faites dans une des carotides, deux minutes avant l'injection déchaînante, puis exactement cinq minutes après. Le sang était immédiatement centrifugé et le sérum aussitôt décanté, de sorte que l'étude du pouvoir alexique était faite une à deux heures après les prises de sang. Nous avons toujours employé un système hémolytique composé de globules de mouton (dilués au 20e) et d'un sérum de lapin antimouton très actif; son activité était chaque fois titrée et les globules étaient sensibilisés avec six fois la dose active. Les quantités de sérum étaient graduées de 0,005 à 0,1. Les résultats de l'hémolyse étaient notés

I. — ANAPHYLAXIE ACTIVE

Alexine prise avant l'injection déchaînante — Alexine prise après l'injection déchaînante

II. — ANAPHYLAXIE PASSIVE

Alexine prise avant l'injection déchaînante — Alexine prise après l'injection déchaînante

0,01 0,02 0,03 0,05 0,10 — 0,01 0,02 0,03 0,10 0,05

Fig. 13. — Titrage de l'Alexine dans l'anaphylaxie active et passive, avant et après le choc anaphylactique.

minute par minute pendant une demi-heure, à 38 degrés, puis, le lendemain, au bout de vingt-quatre heures, à la température du laboratoire. Pour l'anaphylaxie passive, nous avons employé du sérum de lapins préparés par cinq à six injections. Nettement précipitante, la dose injectée au cobaye dans le péritoine était de 1 c. c. par 100 grammes d'animal. La réaction hémolytique était toujours faite en même temps qu'une ou plusieurs séries d'anaphylaxie active.

Or, comme le montre ci-contre la photographie d'une des nombreuses expériences dont notre mémoire donne le détail, nos résultats sont loin de concorder avec ceux de Friedberger pour l'anaphylaxie active; alors que cet auteur trouve toujours une chute de l'alexine dans le sang recueilli après le choc anaphylactique, et 5 minutes après l'injection déchaînante, nous n'avons observé ce phénomène que d'une manière inconstante et légère; au contraire, pour l'anaphylaxie passive, nous trouvons, comme Friedberger, une très forte diminution de l'alexine à la condition d'employer pour la provoquer un sérum hétérogène.

Ces expériences, qui depuis ont été contrôlées par un certain nombre d'auteurs, nous ont permis d'arriver aux conclusions suivantes :

Étant donné que l'alexine ne diminue que faiblement ou, dans certains cas, ne varie même nullement après le choc anaphylactique mortel de l'anaphylaxie active, il en résulte que le complément n'est pas nécessaire à la constitution d'un poison anaphylactique qui se produirait dans le sang circulant. La variation de l'alexine paraît donc être, ainsi que l'a très justement dit Sleeswijk, un phénomène contingent et, comme le font entrevoir certains travaux récents, il est tout aussi légitime de supposer que l'anaphylaxie peut être produite par des modifications qui se passent au sein même de la cellule, lorsque le sérum antigène arrive à son contact.

A propos des anaphylatoxines.
(N° 114.)

La nature de l'anaphylatoxine, le prétendu poison anaphylactique, est loin d'être élucidée. Les travaux récents de Wassermann et Reysser, de Ritz et Sachs, de Bauer, de Dörr et Pick, de Mutermilch, de Bordet, montrent que lorsqu'on mélange au sérum d'un animal anaphylactisé, une proportion déterminée d'antigène, ce sérum

acquiert bien une action toxique, mais qu'il n'est pas nécessairement le fait de la constitution d'une combinaison nouvelle résultant de l'addition de deux ou plusieurs substances préexistantes.

Le fait que le sérum de cobaye neuf peut devenir toxique, par mise en contact avec de la poudre de kaolin ou de la gélose, indique, au contraire, pour ces auteurs, que c'est par un phénomène d'adsorption qu'il subit la transformation qui le rend toxique.

Nous avons, pour notre part, apporté une contribution à cette hypothèse, en rapportant les expériences suivantes, réalisées dans le laboratoire de M. Delezenne, à l'occasion de nos recherches sur l'action des sérums névrotoxiques.

Si on fait à un chien une injection intracérébrale à la dose de 1 c.c. par kilogramme d'animal, de sérum de cobaye neuf mis au contact pendant quelques heures à la glacière avec du cerveau de chien broyé, puis séparé par centrifugation, on provoque, aussitôt après l'injection, une crise épileptiforme qui se répète pendant les premières heures suivantes; l'animal meurt dans le coma en moins de douze heures.

Au contraire, ni l'injection de sérum de cobaye neuf, même à la dose de 2 c. c. par kilogramme, ni celle d'une macération de cerveau de chien dans l'eau physiologique, faite dans les mêmes conditions, à la glacière, ne provoquent aucun phénomène pathologique.

Il est vraisemblable, par conséquent, que ce n'est que par un phénomène d'adsorption que l'on peut expliquer la toxicité qu'acquiert le sérum de cobaye traité dans ces conditions.

Recherches cliniques sur l'anaphylaxie. — Un cas d'anaphylaxie sérique très tardive.
(Nos 108 et 109.)

Nous nous sommes efforcés, lors de la discussion consacrée à ce sujet au dernier Congrès de médecine interne, d'éviter la confusion entre les phénomènes réellement anaphylactiques et les phénomènes d'intolérance médicamenteuse qui ont été publiés à tort sous le nom d'anaphylaxie.

Dans cette même séance, nous avons, avec M. H. Lemaire, rapporté une observation très curieuse d'anaphylaxie sérique, observée à l'occasion d'une injection de sérum antitétanique, neuf années après une injection préparante de sérum antidiphtérique.

Il existe un certain nombre de ces observations : elles se rapportent presque toutes à des adultes; chez ceux-ci, elles sont parfois assez graves; mais la connaissance de ces faits ne doit cependant pas faire redouter, chez l'enfant, les injections de sérum antitoxique, surtout lorsqu'elles se présentent, dans la diphtérie par exemple, comme une question de vie ou de mort pour le petit malade.

V

TRAVAUX SUR LA SYMPTOMATOLOGIE
LE DIAGNOSTIC, LE TRAITEMENT
ET LA
PROPHYLAXIE DE LA TUBERCULOSE
EN PARTICULIER
DES TUBERCULOSES INFANTILES

Le diagnostic précoce de l'adénopathie trachéo-bronchique et de la tuberculose ganglio-pulmonaire de l'enfant.
(Nos 36, 66, 85.)

Au cours des années passées dans le service de Clinique infantile du professeur Grancher, nous nous sommes attachés, sur ses conseils et sous sa direction, à rechercher attentivement les signes qui permettent de dépister la tuberculose dans ses premières étapes, dont la manifestation apparaît presque toujours chez l'enfant au niveau des ganglions trachéo-bronchiques.

Avec lui et ses collaborateurs, nous avons examiné à ce point de vue un très grand nombre d'enfants des écoles parisiennes.

Nous nous sommes également efforcés, dans notre enseignement oral et écrit, d'attirer l'attention sur la valeur des signes stéthoscopiques que donne l'examen des sommets et de la zone hilaire.

Plus tard, avec MM. Méry et Dufestel, nous avons contrôlé par l'ophtalmo ou la cuti-réaction les résultats fournis par l'auscultation, ils se sont toujours montrés concordants. A l'hôpital, nous avons pu vérifier, ainsi que beaucoup d'autres, par l'autopsie, la valeur de ces réactions locales à la tuberculine.

A l'heure actuelle, nous étudions les rapports que présentent avec

ces différents signes la constatation d'ombres hilaires et péribronchiques que fournissent la radioscopie et surtout la radiographie rapide; ces recherches feront l'objet d'une publication ultérieure.

La forme anascitique de la péritonite tuberculeuse.
(Nos 71, 94, 119.)

A l'occasion de 2 observations personnelles, dont la première a été relatée il y a quelques années à la Société de pédiatrie, nous avons attiré l'attention du public médical sur une forme de tuberculose péritonéale qui n'est pas encore signalée dans les traités classiques.

Il s'agit d'une affection débutant, en général, par des phénomènes abdominaux aigus et très douloureux, s'accompagnant de nausées, de vomissements et de fièvre, qui font le plus souvent penser à une appendicite.

Si on n'intervient pas immédiatement, l'affection évolue en général avec l'allure d'une de ces typho-bacilloses que notre maître Landouzy a isolées dans le cadre nosologique et dont il a si bien démontré la nature tuberculeuse.

Dans ces cas, il n'y a jamais ni ascite, ni gâteaux péritonéaux, et suivant la variété clinique, on conclut à une appendicite, à une affection annexielle chez la femme, à une cholécystite, ou même, dans certains cas, à une affection paratyphoïde. Cependant, si on se trouve amené à pratiquer une laparotomie exploratrice, on découvre un semis de granulations tuberculeuses sur le péritoine s'accompagnant souvent de réactions ganglionnaires du mésentère qui présentent déjà des nodules caséeux.

Il s'agit donc bien là d'une forme particulière de péritonite tuberculeuse, à laquelle le médecin doit savoir penser, lorsqu'il se trouve en présence d'une symptomatologie abdominale atypique, surtout si l'évolution prend les allures d'une fièvre continue atténuée.

On peut même se demander si, dans certains cas de typho-bacillose avec ou même sans signes abdominaux attirant l'attention, il n'existe pas de ces granulations tuberculeuses disséminées sur les anses intestinales et dans l'épiploon lesquelles, ne se traduisant pas par la production d'ascite, restent insoupçonnées, et que seule une laparotomie exploratrice pourrait faire découvrir.

Nous croyons donc que lorsqu'on voit apparaître, en particulier chez un enfant ou un adolescent, des phénomènes douloureux abdo-

minaux sans localisation précise, et qu'il s'y joint une réaction fébrile plus ou moins irrégulière et plus ou moins prolongée, on est en droit de soupçonner l'existence de tuberculose, même en dehors de tout autre symptôme de manifestation tuberculeuse. Il serait à souhaiter, il est vrai, qu'un procédé autre que la laparotomie exploratrice nous permît de reconnaître l'existence de tubercules au niveau du péritoine, puisque la cuti-réaction ne permet pas, lorsqu'il s'agit d'enfants déjà âgés et, à plus forte raison d'adolescents ou d'adultes, d'affirmer qu'on est en présence d'une lésion tuberculeuse en évolution.

Traitement marin de l'adénopathie trachéo-bronchique chez l'enfant.

(Nos 45, 89.)

Nous poursuivons depuis plus de 12 ans, avec le Dr Zuber, des recherches sur l'évolution et le traitement de l'adénopathie trachéo-bronchique chez l'enfant.

Nous avons pu suivre, soit à la consultation de l'hôpital, soit dans des dispensaires, un très grand nombre d'enfants présentant à un degré plus ou moins marqué, les symptômes de cette affection.

Nous avons tout d'abord, par des pesées et des auscultations répétées, montré l'influence bienfaisante des séjours à la campagne pour la prophylaxie de cette affection. Dans un autre travail, portant sur une série d'enfants atteints de tuberculose ganglio-pulmonaire examinés régulièrement pendant plusieurs années par l'auscultation, la radioscopie et la cuti-réaction, et ayant fait des séjours prolongés dans des stations marines, nous avons constaté qu'après un séjour de 6 mois au sanatorium d'Hendaye, presque tous ces enfants présentent une amélioration très marquée de l'état général, une augmentation de poids, et une atténuation des signes physiques.

Mais ces bénéfices ne se maintiennent que rarement d'une manière intégrale après le retour dans le milieu familial et ses conditions hygiéniques défectueuses, et plusieurs séjours (2 à 3) sont le plus souvent nécessaires pour obtenir des résultats durables Toutefois les signes physiques persistent longtemps même après rétablissement définitif de l'état général, ils prennent en certains cas des caractères qui paraissent traduire un processus de guérison par sclérose.

L'héliothérapie dans le traitement des tuberculoses chirurgicales et de la tuberculose ganglio-pulmonaire de l'enfant.
(Nos 88, 95, 114, 119.)

L'héliothérapie, dont la première idée revient aux Lyonnais, avec Ollier et Poncet, vient d'acquérir, dans ces dernières années, grâce à l'initiative de Rollier, une importance de premier ordre dans le traitement des tuberculoses externes, elle donne aussi d'excellents résultats pour la tuberculose ganglio-pulmonaire de l'enfant.

Ayant eu l'occasion d'étudier sur place les cures presque merveilleuses que fait Rollier en montagne, nous avons essayé, dans diverses communications et dans des articles de périodiques, d'attirer l'attention du public médical français sur la valeur et l'efficacité de cette méthode.

Bien qu'elle fût déjà pratiquée depuis quelques années en différents points du littoral méditerranéen et de l'Océan, nous avons contribué à la faire connaître aux médecins français et en particulier aux parisiens; nous avons encouragé nombre de confrères à être moins timides dans leurs essais, et à adopter délibérément le système de l'héliothérapie totale et prolongée.

Les renseignements que nous ont fourni un certain nombre d'entre eux montrent qu'ils n'ont eu qu'à se louer d'avoir adopté ces procédés.

D'autre part, à notre instigation, l'héliothérapie générale a été instituée en méthode de traitement au Sanatorium maritime d'Hendaye, où elle semble déjà donner des résultats excessivement satisfaisants.

Pour notre part, chez quelques malades que nous avons étudiés et traités et que nous avons envoyés faire de l'héliothérapie dans des stations appropriées de montagne ou du littoral méditerranéen, nous n'avons eu que des résultats excellents.

Guérison absolue dans deux cas de péritonite tuberculeuse. Transformation rapide de l'état général et améliorations locales appréciables par la radiographie dans 3 cas d'adénopathie trachéo-bronchique et dans un cas de pachypleurite tuberculeuse.

On peut donc l'affirmer hautement, l'héliothérapie est une méthode merveilleuse dans le traitement de presque toutes les formes de tuberculose; ses résultats sont si précieux, l'accélération de la guérison est si importante dans ces affections toujours si longues, qu'on doit souhaiter voir se généraliser son emploi, tant pour le traitement des malades privés que dans les organisations hospitalières. Pour les

malades d'hôpital elle a de plus l'avantage de permettre de réaliser de sérieuses économies de temps et d'argent, permettant ainsi de faire bénéficier un plus grand nombre d'indigents de ses admirables résultats.

Tout récemment, nous venons de montrer le rôle incontestable qu'avait l'exposition à l'air et au soleil dans la méthode de gymnastique naturelle du lieutenant Hébert; nous croyons que l'action solaire joue un rôle important dans la rapide transformation de l'organisme qu'on observe chez les élèves soumis à ce régime. L'effet est d'autant plus puissant qu'il s'agit alors d'organismes parfois malingres, mais non malades.

Les causes de la tuberculose infantile et la préservation de l'enfance contre la tuberculose.

(N°s 98 à 103.)

Comme l'a dit très justement Grancher, la contagion familiale est la cause presque exclusive de la tuberculose infantile; par conséquent un des facteurs les plus importants de la marche extensive de la tuberculose dans les sociétés modernes.

Pénétré de l'idée qu'il formulait si lapidairement dans le *Bulletin médical* du 7 mars 1913 : « Pour combattre victorieusement la tuberculose (chez l'ouvrier) il faut la devancer et non la suivre », mon regretté maître fondait en 1904 l'Œuvre de préservation de l'enfance contre la tuberculose.

Il a défini en quelques lignes son but et son mode de fonctionnement :

« Quand la tuberculose sévit dans un étroit logis et frappe le père « ou la mère, la contagion des enfants est presque fatale, et j'ai « pensé que le meilleur moyen de lutter contre la tuberculose était « de lui enlever sa proie.

« Dans cette famille tuberculeuse, l'Œuvre de préservation prend « les enfants encore *sains*, de 3 à 10 ans, et les place à la campagne, « dans des familles de paysans également *saines*, où nos pupilles « passeront toute leur vie scolaire jusqu'à 13 ans; plus même, car « nous sommes certains que beaucoup resteront aux champs, et « feront souche de paysans ou de paysannes. »

Appelé par Grancher, quelques mois avant sa mort, en 1907, à prendre les fonctions de secrétaire général de cette Œuvre, j'ai

constamment travaillé, avec l'appui de son président, le Dr Roux, de M. Léon Bourgeois et de MM. Faisans et Granjux, ses vices-présidents, au développement de cette organisation.

Lorsque je suis entré en fonction, en 1907, elle comptait 247 pupilles, elle en compte maintenant 685, rien que pour l'Œuvre parisienne.

Pour répondre à la pensée de son fondateur, et pour donner toute sa puissance au rendement de cet organe de lutte antituberculeuse, nous avons constamment veillé, par une auscultation attentive, doublée même d'un examen radioscopique, à n'admettre comme pupilles que des enfants absolument sains.

Les résultats de l'Œuvre ont d'ailleurs toujours répondu à la conception géniale de son fondateur, et l'on peut dire que les pupilles de l'Œuvre Grancher ont été préservés de la tuberculose d'une manière presque absolue, puisque sur plus de mille enfants qui ont déjà passé ou sont encore à l'Œuvre parisienne, il y a eu en tout 4 cas de tuberculose dont 2 mortels, ce qui fait moins de 1/2 pour 100 de morbidité et 1/4 pour 100 de mortalité. Ces 4 cas se classifient ainsi : 1 cas d'adénite tuberculeuse, envoyée à Hendaye où elle a guéri ; 1 cas de tuberculose verruqueuse de la main, guéri par cautérisation ; 1 cas de méningite tuberculeuse qui s'est déclarée 8 jours après l'arrivée à la campagne ; 1 cas d'entérite tuberculeuse, qui s'est manifestée dans les premiers mois qui ont suivi l'arrivée, l'enfant a été ramené à l'hôpital, à Paris, où il est mort.

Ces faits s'opposent d'une manière frappante à la statistique que nous résumons ci-dessous : mieux encore, un grand nombre de nos pupilles, comme le prévoyait Grancher, se fixent définitivement à la campagne, et comme le disait si justement M. Léon Bourgeois en présidant la dernière Assemblée générale, montrent ainsi « le rayonnement » de l'Œuvre de préservation. Ce sont les progrès de cette œuvre, les détails de son fonctionnement, qui ont fait l'objet de nos rapports annuels aux Assemblées générales.

La morbidité tuberculeuse chez les enfants vivant au contact de parents tuberculeux. — La préservation par l'Œuvre Grancher. (No 90.)

Dans une statistique portant sur 175 familles, dans lesquelles soit un des parents, père ou mère, soit les deux, étaient atteints de

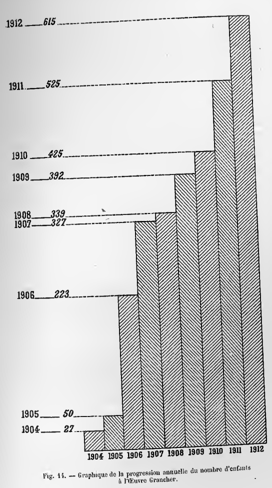


Fig. 14. — Graphique de la progression annuelle du nombre d'enfants à l'Œuvre Grancher.

tuberculose pulmonaire, nous avons montré que la tuberculose, sous ses différentes formes, mais le plus souvent méningitique, ganglio-pulmonaire ou osseuse, frappait les enfants dans la proportion de plus de 60 pour 100, et que, avant même la mort du parent contaminant, la mortalité par tuberculose atteint déjà plus de 40 pour 100 des enfants, ceci en défalquant soigneusement les autres causes de mortalité.

A ce chiffre effrayant, nous opposons le chiffre de mortalité presque nulle, de moins de 1/4 pour 100, obtenu par la Préservation de l'enfance à l'Œuvre Grancher. Ceci démontre d'une façon péremptoire, comme nous le disions plus haut, que la contagion familiale est le facteur presque exclusif de la tuberculose infantile; que celle-ci n'est pas héréditaire, ni directement, ni du fait d'une prédisposition morbide, mais est uniquement la conséquence de la contagion.

VI

TRAVAUX DIVERS

I. — TRAVAUX DE PATHOLOGIE NERVEUSE ET PARTICULIÈREMENT DE PATHOLOGIE NERVEUSE INFANTILE

Etude des racines postérieures et de la moelle dans un cas de zona à topographie radiculaire. (N° 18.)

Dans ce travail, fait dans le service du professeur Dejerine, en collaboration avec M. Jean Camus, nous avons contrôlé le fait déjà signalé dans le mémoire de Head et Campbell, à savoir que tout zona



Fig. 15. — Zona. Coupe de la moelle au niveau de la 3e cervicale. (Racine postérieure. Marchi.)

est bien sous la dépendance d'une lésion du ganglion rachidien correspondant, et que cette lésion ganglionnaire se traduit, non seulement, sur le rameau périphérique par l'éruption cutanée à topo-

graphie caractéristique, mais par des lésions de la branche centripète, c'est-à-dire de la racine postérieure dans son trajet extra-et intra-médullaire. La méthode de Marchi nous a permis, en effet, de suivre la dégénérescence au niveau des cordons postérieurs de la moelle, dans le territoire correspondant à la pénétration et aux ramifications de la racine atteinte, et nous avons pu faire reproduire des photographies de nos coupes qui sont absolument démonstratives.

Un cas d'atrophie musculaire, type Charcot-Marie (étude anatomique).
(N° 32.)

Dans ce travail fait en collaboration avec le professeur Dejerine, nous avons pratiqué des coupes sériées de la moelle et des dissociations des racines et des nerfs moteurs.

Nous avons retrouvé les lésions des cordons postérieurs décrites par Sainton, et confirmé le fait que les lésions nerveuses dégénératives portent exclusivement sur les nerfs moteurs et sur les racines, et constaté de plus, par la méthode de Nissl, que les cellules radiculaires des cornes antérieures, correspondant aux racines altérées, présentent elles-mêmes des lésions dégénératives de leur cytoplasme.

Etude clinique et anatomo-pathologique d'un cas de poliomyélite diffuse subaiguë de la première enfance.
(Maladie de Werding-Hoffmann.) (Nos 48, 49, 60.)

Nous avons eu l'occasion, en collaboration avec M. Boudet, d'observer pendant les derniers jours de sa vie un nourrisson de six mois présentant les symptômes typiques de l'affection décrite pour la première fois par Werding et par Hoffmann sous le nom d'amyotrophie chronique d'origine spinale ; mais ces auteurs n'avaient examiné anatomiquement que des sujets âgés de 3 à 4 ans. Nous avons pu faire l'autopsie et l'étude anatomo-pathologique détaillée de notre cas, qui est le seul qui ait été observé jusqu'à présent dans la première enfance.

Il s'agissait d'un nourisson qui, normal à la naissance, avait commencé à présenter, vers le deuxième mois, de la faiblesse des muscles de la nuque, d'où impossibilité de tenir la tête droite : celle-ci retom-

bait ballante, en avant, latéralement on en arrière suivant la position du corps ; puis apparut bientôt de la faiblesse des membres, si bien que vers le quatrième mois l'enfant remuait à peine, et seulement les extrémités. Depuis le cinquième mois, l'enfant avait de la difficulté à respirer, et présentait de temps en temps de véritables crises d'étouffement. Lorsque nous le vîmes, l'enfant était incapable de faire un mouvement, ses membres étaient flasques, et l'examen électrique



Fig. 16. — Coupe de la moelle dorsale inférieure dans un cas de polyomyélite diffuse subaiguë du nouveau-né. Contraste entre l'atrophie des cellules radiculaires antérieures et l'intégrité de la colonne de Clarke.

montrait qu'il y avait, sauf dans quelques muscles de l'avant-bras, disparition de toute excitabilité faradique ou galvanique dans tous les muscles. La sensibilité générale était au contraire conservée sous tous ses modes.

L'examen anatomique nous montra qu'il s'agissait d'une polyomyélite diffuse, caractérisée par une atrophie simple des cellules motrices des cornes antérieures (nos figures montrent sur une coupe de la 12ᵉ dorsale le contraste avec les cellules de la colonne de Clarke qui sont conservées). Les lésions cellulaires de nature chromatolytique et atrophique s'étaient accompagnées de dégénérescence des racines antérieures et des nerfs moteurs, comme nous l'a montré la dissocia-

tion de nombreux nerfs musculaires des membres inférieurs et supérieurs. Ces lésions coïncident du reste avec une atrophie musculaire, ayant tous les caractères de l'atrophie simple d'origine myélopathique.

L'étude anatomique de ce cas montre bien qu'il ne s'agissait pas là de la myatonie d'Oppenheim, mais bien d'un cas d'atrophie musculaire chronique, d'originale spinale de l'enfance, du type Werding-Hoffmann; elle prouve que cette affection pcut s'observer dès les premiers mois de la vie et peut évoluer assez rapidement pour amener la mort avant la fin de la première année.

Paralysie faciale congénitale du côté droit. Agénésie de la portion périphérique du nerf facial avec agénésie des diverses parties constituantes de l'oreille du même côté. Atrophie probablement secondaire de la racine et du noyau, avec M. A.-B. Marfan. *Soc. Méd. des Hôp.*, 26 juillet 1901.

Il s'agit là d'un cas très curieux, observé chez un jeune enfant dans



Fig 17. — Paralysie faciale congénitale et agénésie de l'oreille chez un enfant.

lequel des coupes du bulbe nous montrèrent une atrophie très marquée des cellules radiculaires du noyau moteur du facial, coexistant avec

une agénésie marquée des parties constitutives de l'os du rocher, et de l'oreille externe. (Fig. 17 et 18.)

Choléétéatome du cervelet, avec M. Jean Camus. *Soc. de Neurol.*, novembre 1902.

Contracture fonctionnelle datant de 5 mois chez une enfant de 14 ans, guérie en 48 heures par l'isolement, avec M. Jean Camus. *Soc. de Pédiat.*, janvier 1903.

Étude du liquide céphalo-rachidien dans le tabes, avec M. Jean Camus. *Soc. de Neurol.*, février 1903.

A propos du cyto-diagnostic dans le tabes. — Réponse à M. Widal, avec M. Jean Camus. *Soc. de Neurol.*, mars 1903.

Paralysie radiculaire du type Klumpke d'origine traumatique empié-

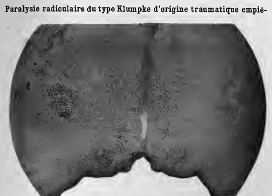


Fig. 18. — Coupe du bulbe (noyaux du facial) chez un enfant présentant une paralysie faciale congénitale avec agénésie de l'oreille.

tant sur les 2e et 3e racines dorsales, avec M. Max Egger. *Soc. de Neurol.*, avril 1903.

Étude histologique des nerfs dans un cas de paralysie radiculaire totale du plexus brachial d'origine traumatique, avec M. Max Egger. *Soc. de Neurol.*, avril 1903.

Paralysie radiculaire du plexus brachial à type sensitif, par côte cervicale supplémentaire, avec M. le professeur Dejerine. *Soc. de Neurol.*, octobre 1902.

Un cas de zona à topographie rigoureusement radiculaire des 3 premières racines lombaires avec troubles de la sensibilité dans le même territoire, avec M. Jean Camus. *Soc. de Neurol.*, novembre 1902.

Vaste ramollissement cérébral chez un enfant, consécutif à une thrombose des sinus et de tous les affluents des veines de Galien. *Bull. Soc. Anat.*, novembre 1900.

Chez un nourrisson athrepsique, mort dans le coma, nous avons constaté une thrombose des sinus latéraux, du pressoir, du sinus longitudinal supérieur et de tous les affluents des veines de Galien. Ces oblitérations veineuses avaient déterminé un ramollissement généralisé de toute l'écorce, s'accompagnant d'hémorragies punctiformes.

Il s'agit là d'un cas fort rare et fort intéressant, aussi notre observation a-t-elle été mentionnée dans l'article de Brissaud et Souques consacré au ramollissement cérébral, dans le *Traité de Médecine* Charcot-Bouchard.

Névralgie sciatique traitée et guérie rapidement par la ponction lombaire et l'injection intra-rachidienne de cocaïne, avec M. Courtois-Suffit. *Soc. Méd. des Hôp.*, 26 avril 1901.

Trois cas de néoplasies cérébrales, avec M. Gilbert Ballet. *Nouv. Icon. de la Salpêtrière*, mai-juin 1902.

Symptômes de sclérose en plaques chez un enfant de 5 ans 1/2. *Soc. de Neurol.*, 2 février 1905.

Deux cas de purpura à topographie radiculaire. *Soc. de Neurol.*, 6 juillet 1905.

Syndrome de Landry avec lymphocytose du liquide céphalo-rachidien. Guérison.
(N° 46.)

Chez une fillette de 5 ans et demi, observée dans le service de la

clinique de l'hôpital des Enfants-Malades, nous avons constaté, avec M. Denechau, tous les symptômes d'une paralysie ascendante aiguë de Landry, ayant fait redouter l'issue fatale par phénomènes bulbaires (accélération du pouls et de la respiration, malgré une température retombée à la normale). Il existait un peu de raideur de la nuque et une ponction lombaire nous démontra l'existence d'une lymphocytose très abondante. L'examen électrique montrait une diminution d'excitabilité faradique, et de l'hypo-excitabilité galvanique. Dans tout le membre inférieur, les muscles ne réagissaient qu'à 7 et 9 milliampères avec inversion de la formule. Néanmoins, l'enfant s'améliora au bout de plusieurs semaines, elle put sortir de l'hôpital, et grâce à un traitement électrique longtemps prolongé, elle guérit complètement.

Tout en admettant qu'il ait pu s'agir d'une polynévrite, nous avons conclu, à cause de l'existence de troubles sphinctériens et de la réaction méningée, à une myélite ascendante aiguë à type Landry; remarquable surtout par la guérison, qui est exceptionnelle dans les cas de ce genre.

Double parésie des extenseurs de l'avant-bras chez un enfant dégénéré débile catatonique (Syndrome de débilité motrice congénitale de Dupré). *Soc. de Neurol.*, juin 1907.

Sclérose cérébrale à type pseudo-bulbaire chez l'enfant.
(N° 61.)

La déplégie cérébrale infantile, même sans coexistence d'idiotie est une affection relativement assez fréquente, par contre il est assez rare de rencontrer des formes dans lesquelles la symptomatologie pseudo-bulbaire est nettement prédominante. Nous avons, avec Mlle Giry, rapporté l'observation de deux jeunes enfants, étudiés par nous dans le service de la clinique médicale des Enfants-Maledes, chez lesquels ces symptômes pseudo-bulbaires étaient des plus nets, et que nous avons présentés à la Société de Neurologie.

Chez l'un et chez l'autre, il existait un syndrome glosso-labiolaryngé très marqué, dysarthrie et dysphagie intenses, bavement, parésie très marquée des masticateurs, du voile du palais, de la langue et des lèvres, avec exagération du réflexe massétérin, tout ceci contrastant avec un développement presque normal de l'intelligence. Intégrité

presque absolue des membres supérieurs, contracture en extension des membres inférieurs rendant la merche très difficile.

Un cas d'atrophie musculaire névritique à type Charcot-Marie à début précoce, avec M. Debré. *Soc. de Pédiat.*, décembre 1909.

II. — TRAVAUX DE BACTÉRIOLOGIE

Un cas d'endocardite infectieuse maligne chez un enfant rhumatisant. — Présence dans le sang pendant la vie d'un coccobacille spécial, etc. (N° 5).

Dans ce cas étudié en collaboration avec M. Zuber, où nous avions pu prélever du sang aseptiquement dans la veine, l'hémo-culture, sur milieu solide, nous a démontré en 24 heures l'apparition de nombreuses colonics isolées d'un microbe voisin de l'entérocoque, que nous avons retrouvé en grande ebondance au niveau des valvules malades, dans les lésions d'endocardite végétante dont nous avons pratiqué des coupes.

Examen bactériologique de la gorge, au point de vne du bacille diphtérique et pseudo-diphtérique, dans 75 cas de rougeole chez l'enfant. (N° 10.)

Frappés de la fréquence de la dipbtérie et en particulier du croup chez les enfants reçus au pavillon de la rougeole, à l'hôpital des Enfants-Malades, nous avons recherché systématiquement le bacille diphtérique dans la gorge de ces enfants. Nous l'avons isolé par les cultures et identifié par l'étude de le virulence et le neutralisation par le sérum entitoxique. Nous avons einsi consteté que dans 42 pour 100 des cas, il existait dans la gorge un bacille eyant tous les caractères du bacille de Lœffler, mais que ce bacille n'est que rarement virulent; dens ces cas, il donne du croup d'emblée. Nous concluons à la nécessité de faire à tous les entrants des services hospitaliers de rougeole,

une injection préventive de sérum antidiphtérique, procédé adopté depuis dans tous les services de rougeole.

Sur une variété de diplocoque dans un cas de méningite tuberculeuse, avec M. Babonneix. *Soc. de Biol.*, mai 1902.

Un cas de méningite avec association de bacille de Koch et méningocoque de Weichselbaum, avec M. Berthaux. *Soc. de Pédiat.*, avril 1907.

Hotte pour ensemencements et manipulations du bacille tuberculeux.

(N° 117.)

La culture du bacille tuberculeux se faisant lentement exige des soins particuliers pendant l'ensemencement pour éviter la contamina-



Fig. 19. — Hotte pour manipulations aseptiques.

tion par les moisissures ; d'autre part il arrive qu'on ait à broyer des bacilles vivants et desséchés, comme dans la préparation de certaines tuberculines de Koch, ce qui peut faire courir de grands dangers aux travailleurs. Nous avons fait construire une hotte à parois de verre,

avec orifices munis de manches de caoutchouc pour l'introduction des mains, qui permet de manipuler les cultures à l'abri de toute cause de contamination extérieure, et évite également que tout germe se répande au dehors. On peut pratiquer une stérilisation complète de l'appareil après les manipulations.

Cette hotte peut être employée pour toutes les manipulations qui nécessitent une asepsie parfaite telle que répartition de substances médicamenteuses non stérilisables et opérations chirurgicales.

Recherches sur la bacillémis des tuberculeux.
(N° 118.)

La question de la bacillémie des tuberculeux a été à l'ordre du jour en Allemagne, dans ces dernières années ; la plupart des auteurs qui ont travaillé avec la technique indiquée par Schnitter ont trouvé des résultats positifs dans un nombre très considérable de cas, allant pour certains auteurs jusqu'à 100 p. 100.

Récemment, MM. Léon Bernard, Debré et Baron, reprenant la question avec une technique incontestablement supérieure, n'ont trouvé qu'un très petit nombre de résultats positifs.

Avee MM. Rist et Lévy Bruhl, nous avons examiné le sang de cinquante malades suivant la technique de Kurashige (centrifugation après action de l'antiformine et coloration sur lame au Ziehl et au Much d'une part et inoculation intrapéritonéale du sang au cobaye d'autre part). Nous n'avons obtenu des résultats positifs que dans deux cas, ce qui confirme absolument les investigations des auteurs français que nous venons de citer. Nous croyons donc que les chiffres extraordinairement élevés de certains auteurs allemands et japonais, ne peuvent s'expliquer que par une erreur de technique ou d'interprétation.

Racherches sur la valeur de la méthode de Much pour le diagnostic de la tuberculose.
(N° 119.)

La méthode de coloration récemment décrite par Much est basée, on le sait, sur le principe de la coloration par le violet phéniqué, suivi de Gram puis de décoloration élective par les acides dilués et l'alcool-acétone

Nous avons comparé avec M. Lévy Bruhl les résultats fournis par la méthode de Much et la méthode de Ziehl ou de Fontès pour la

coloration du bacille tuberculeux dans les coupes, dans les crachats ou dans des centrifugats d'humeurs.

Il nous a paru que la méthode de Much, qui ne décèle le bacille que par des granulations uniques ou juxtaposées, était souvent sujette à caution pour l'interprétation des aspects observés et qu'elle ne permettait pas de reconnaître plus de bacilles que la classique coloration de Ziehl qui a le grand avantage de rendre le corps bacillaire visible sur toute sa longueur.

III. — TRAVAUX DE PATHOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE INFANTILES

L'anémie splénomégalique par fragilité globulaire chez l'enfant. (Nos 68, 104.)

Nous avons publié il y a quelques années, avec le Dr Feuillié, l'observation d'une fillette du service du professeur Marfan, chez laquelle coexistait, avec une anémie marquée et une splénomégalie très notable, une fragilité globulaire excessivement intense. MM. Sabrazès et Dubourg ont récemment publié un cas analogue fort intéressant.

Étant donné que les observations de ce genre deviennent aujourd'hui plus nombreuses, il nous semble qu'on est en droit, dès maintenant, d'ébaucher les principaux caractères de ce syndrome dont l'étiologie reste encore aussi hypothétique que celui des ictères hémolytiques, et d'en exposer le traitement rationnel qui fournit au contraire des résultats fort satisfaisants.

Jusqu'à présent, et bien que l'affection paraisse congénitale, le syndrome n'a été constaté que chez les enfants au-dessus de 6 ans, et, dans les cas les plus intenses, chez des fillettes de 10 à 12 ans, ce qui pourrait faire admettre que la période prépubère dans le sexe féminin favorise l'exagération des symptômes qui incitent la famille à consulter.

Ses caractères peuvent se résumer ainsi :

Anémie caractérisée objectivement par de la pâleur des téguments, quelquefois accompagnée de coloration jaunâtre de certaines régions, en particulier de la plante des pieds et de la paume de la main. Mais absence de souffles cardiaques et vasculaires. Il existe toujours par

contre un certain degré d'asthénie, parfois avec anorexie ou nervosisme.

Splénomégalie plus ou moins volumineuse. Dans les cas les plus intenses, la rate peut dépasser le rebord costal de trois à quatre travers de doigt et présenter à la palpation une consistance assez dure, presque scléreuse, dans les cas légers l'augmentation de volume est seulement appréciable à la percussion.

L'examen du sang fournit les résultats suivants :

Diminution du taux de l'hémoglobine, qui peut tomber à 60 0/0, 50 0/0 et même 40 0/0 de la normale.

Diminution du nombre des globules rouges, qui peut descendre aux environs de 2 000 000 par millimètre cube et même moins dans certains cas.

Fragilité globulaire, soit légère dans les cas bénins, soit très intense. Dans la première observation que nous avons publiée avec M. Feuillié, l'hémolyse avec les globules déplasmatisés commençait à 0,84 et était totale à 0,54. Cette fragilité globulaire s'accompagne des autres caractères mis en valeur par les travaux de Chauffard : anisocytose, poïkilocytose, microcytose et surtout présence d'hématies granuleuses par les colorations vitales.

Les urines ne contiennent jamais de pigments biliaires vrais, mais elles peuvent contenir de l'urobiline en quantité très appréciable et ce fait établit la parenté de l'affection avec les ictères hémolytiques ; la présence d'albumine n'est qu'accidentelle et ne paraît pas en rapport direct avec la fragilité globulaire.

Le sérum, au contraire, est toujours cholémique, il est en général fortement teinté en jaune et on peut y constater la réaction de Gmelin, il contient en effet des pigments biliaires normaux et on a pu y déceler aussi l'existence de sels biliaires.

On voit donc qu'à part l'ictère, on constate l'ensemble des symptômes et des modifications humorales qu'on observe dans les ictères hémolytiques de Chauffard, l'étiologie de ces manifestations reste encore absolument inconnue, mais le traitement martial a une action tout à fait efficace chez ces petits malades.

L'anémie chlorotique des nourrissons et son traitement martial.
(Nos 62, 105-100.)

A la suite des beaux travaux de Hallé, de Rist, de Lenhardt sur cette question, nous avons eu l'occasion de publier un certain nombre

d'observations tout à fait démonstratives, et de la théorie pathogénique soutenue par ces auteurs et de la méthode thérapeutique qui en dérive.

Nous avons de plus insisté récemment sur la valeur du traitement martial dans l'anémie post-hémorragique des nourrissons et sur l'action eutrophique du fer chez ceux-ci.

Enfin nous avons montré qu'il existait un traitement prophylactique efficace de cette affection : si on institue, pendant la grossesse, un traitement martial par le protoxalate de fer ou l'hémoglobine aux mères dont les enfants précédents ont présenté de l'anémie chlorotique, on n'observe pas ce syndrome chez l'enfant ainsi traité préventivement pendant la vie fœtale.

Lésions du cœur dans un cas de maladie bleue. *Bull. Soc. Anat.*, décembre 1900.

Coïncidence d'une endocardite rhumatismale, chez un enfant de 3 ans, avec une lésion congénitale du cœur, avec M. J. Hallé. *Archiv. de Méd. des Enfants*, mars 1901.

Splénomégalie chez un nouveau-né syphilitique, réaction myéloïde. Examen du sang.

(N° 26.)

Nous avons observé, avec M. Marcel Labbé un nourrisson hérédo-syphilitique, présentant une réaction myéloïde du sang tout à fait semblable à celle qu'on observe dans l'anémie infantile de von Jacks et Luzet. La guérison se fit par le traitement spécifique ; nous avons donc admis que la syphilis pouvait au moins dans certains cas, réaliser ce syndrome.

Glossite scléreuse hérédo-syphilitique tardive.

(N° 53.)

Nous reproduisons ici la photographie de la langue d'un enfant de 12 ans, présentant un aspect scléro-gommeux tout à fait caracté-

ristique, que nous avons observé avec M. Méry à la Clinique médicale de l'hôpital des Enfants-Malades.

En interrogeant la mère, nous apprîmes que l'enfant avait eu très vraisemblablement une éruption maculo-papuleuse roséoliforme



Fig. 20. — Glossite scléro-gommeuse chez un enfant de 12 ans hérédo-syphilitique.

à l'âge de deux mois, et qu'il s'agissait vraisemblablement d'une manifestation syphilitique. L'application d'un traitement mercuriel vérifia notre hypothèse; en un mois, la langue reprit un aspect tout à fait normal et la guérison fut définitive.

Tétanos au cours d'engelures ulcérées.
(N° 52.)

Il s'agissait d'un enfant de 10 ans, qui entra dans le service de la

clinique avec les symptômes classiques d'un tétanos, et qui, malgré le traitement par le sérum à haute dose, mourut au bout de quelques jours.

L'ensemencement en milieu anaérobie du pus des engelures ulcé-cérées nous permit d'obtenir des cultures de bacille tétanique dont l'inoculation au cobaye fut positive.

De l'action favorable du traitement arsenical chez les nourrissons, *Soc. de Pédiat.*, décembre 1907.

Hérédo-syphilis. Mongolisme et communication interventriculaire chez un enfant de 8 mois. *Soc. de Pédiat.*, mai 1908.

Un cas de nanisme d'origine disthyroïdienne probable. *Soc. de Pédiat.*, 15 décembre 1908.

Asphyxie par spasme glottique et hypersécrétion naso-pharyngée de cause médicamenteuse. *Soc. de Pédiat.*, 19 janvier 1909.

La pleurésie purulente, en galette, chez le nourrisson.
(N° 77.)

Nous avons décrit sous ce nom[1] une forme particulière de pleurésie purulente que nous avons eu l'occasion d'observer à plusieurs reprises chez le nourrisson, et qui ne nous a pas paru mentionnée d'une manière spéciale par les auteurs.

Voici comment elle se présente dans la plupart des cas :

Chez un nourrisson atteint de broncho-pneumonie (il s'agit en général de broncho-pneumonie de nature grippale, mais nous en avons également observé un cas au cours d'une gastro-entérite chronique) on observe, en même temps que les signes physiques d'une broncho-pneumonie disséminée, râles humides, bulleux et fins, une zone de submatité, correspondant le plus souvent à l'un des lobes inférieurs. On pense qu'il s'agit d'une condensation pulmonaire à ce niveau, mais l'auscultation permet d'entendre au même point, en plus des râles qu'on entend parfaitement, bien qu'un peu assourdis, un

1. Bien que le terme « en galette » ait déjà été employé par Lasègue pour caractériser la pleurésie à faible épanchement du rhumatisme articulaire aigu, nous nous croyons autorisés à l'employer pour cette forme de pleurésie purulente.

souffle expiratoire à caractère nettement aigre, et un retentissement égophonique de la voix et des cris, qui prennent un ton nasillard très particulier.

L'existence de ces signes fait supposer qu'il a pu se faire un épanchement pleural ; on sait en effet que très souvent, chez le nourrisson, l'existence d'un épanchement, dans une cavité thoracique peu volumineuse et à paroi mince, permet la transmission des bruits pulmonaires et bronchiques au travers de l'exsudat.

En effet, une ponction exploratrice, à condition qu'elle soit pratiquée avec une aiguille de calibre assez gros, permet de déceler l'existence de pus, qui contient le plus souvent du pneumocoque ; mais ce pus n'existe qu'à une faible profondeur, et, si on enfonce l'aiguille un centimètre plus loin, on ne retire plus que du liquide rougeâtre dû à la condensation pulmonaire. D'autre part, si on cherche à évacuer la collection avec un aspirateur, on n'arrive qu'à grand'peine à retirer 20 à 40 grammes de pus.

L'autopsie permet assez souvent de vérifier les caractères de cette forme de pleurésie.

On constate, en effet, après l'ouverture de la cage thoracique, lorsqu'on cherche à extraire le poumon, que, du côté où l'on avait observé ces signes, la face postérieure de l'un des lobes adhère à la plèvre pariétale par des fausses membranes jaunâtres en général assez résistantes ; lorsqu'on arrive à les décoller, on trouve que celles-ci, sur une étendue qui peut varier de celle d'une pièce de 5 francs à celle de la paume de la main, limitent un exsudat purulent d'une épaisseur de 1 à 2 centimètres au plus, constitué à la périphérie par des fausses membranes de pus concrété, et à la partie centrale par du pus plus ou moins liquide, mais en général fort épais. Le plus souvent, du fait de la forte consistance des pseudo-membranes, une partie de celles-ci restent adhérentes à la plèvre pariétale. En un mot, il y a là une véritable *galette de pus* développée dans la cavité pleurale, à la surface du poumon malade.

Le poumon présente en général des lésions de broncho-pneumonie avec des foyers congestifs marqués et souvent de l'atélectasie avec une véritable carnification au niveau de la galette purulente.

Cette pleurésie en galette siège le plus souvent au niveau des lobes inférieurs, sans cependant toujours s'étendre jusqu'au fond du sinus costo-diaphragmatique ; on peut la voir aussi à la partie moyenne et même supérieure du poumon, pouvant simuler suivant le cas la matité suspendue d'une pleurésie interlobaire, ou même une caverne pulmonaire.

A cette forme de pleurésie purulente en galette correspondent sans doute les cas suivants, que la plupart des médecins d'enfants ont eu l'occasion d'observer : au cours d'une broncho-pneumonie, on constate chez un nourrisson des signes de condensation pulmonaire qui paraissent suspects, on fait une ponction exploratrice et l'on retire quelques grammes de pus, mais une seconde ponction faite à quelques centimètres de distance dans un but évacuateur reste blanche, et ce n'est qu'en reponctionnant au même point que l'on arrive à grand'peine à retirer encore quelques centimètres cubes de pus épais ; si on attend au lendemain pour ponctionner à nouveau, on ne trouve plus rien, les symptômes généraux s'amendent, les signes physiques de condensation s'effacent, et, au bout de quelques jours, il ne reste plus que quelques râles humides qui eux-mêmes ne tardent pas à disparaître. Il semble donc qu'il y ait là un épanchement enkysté, de peu d'épaisseur, dont la ponction exploratice a retiré presque tout le contenu, et qui ensuite se résorbe très facilement. Nous n'avons pas eu l'occasion d'examiner de cas à l'écran radioscopique, mais nous croyons que, vu la disposition des lésions, cet examen ne fournirait que peu de renseignements intéressants.

C'est peut-être dans cette catégorie que doivent être rangés les cas de pleurésie purulente guérissant après une simple ponction exploratrice. Nous avons donc désigné cette forme particulière de la pleurésie purulente des nourrissons et des jeunes enfants sous le nom de *pleurésie purulente en galette*, qui permet d'en comprendre la disposition anatomique, aussi bien que la séméiologie et l'évolution.

IV. — TRAVAUX D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Rétrécissement aortique datant d'une syphilis juvénile, avec M. Jean Heitz. *Soc. Anat.*, février 1905.

Anévrisme sacciforme de l'orifice de l'aorte faisant saillie dans l'infundibulum pulmonaire et l'oreillette droite. — Tabes ancien. Mort par asystolie sans rupture de la poche, avec M. Jean Heitz. *Bull. Soc. Anat.*, juillet 1902.

Pleurésie diaphragmatique. Tuberculose du diaphragme, avec M. H. Claude. *Soc. Méd. des Hôp.*, 13 décembre 1901.

Il s'agissait d'un vieillard, ayant de la dysphagie douloureuse et du hoquet, chez lequel nous pûmes diagnostiquer une pleurésie diaphragmatique dont la nature tuberculeuse fut vérifiée à l'autopsie.

Cyto-diagnostic de la pleurésie sarcomateuse.
(N° 14.)

Nous avons observé, avec MM. Marcel Labbé et Aguinet, chez un malede entré à l'hôpital Laënnec, une pleurésie hémorragique



Fig. 21. — Pleurésie sarcomateuse.

récidivante dont le culot de centrifugation offrait un aspect si particulier, composé de grandes cellules atypiques, d'aspect pavi-

menteux, mélangé à des globules rouges, que nous pûmes immédiatement conclure à l'existence d'une néoplasie pleurale vraisemblablement primitive.

L'autopsie nous révéla l'existence d'un sarcome primitif de la plèvre. Nous donnons ici une figure reproduisant l'aspect de nos préparations, elle est si caractéristique qu'elle a été reproduite dans la nouvelle édition du *Traité d'histologie pathologique* de Cornil et Ranvier, par M. Milian.

V. — TRAVAUX DE PHYSIOLOGIE

Expériences sur l'hyperglobulie des altitudes.

(Nos 21 à 35.)

Dans une série d'expériences, faites avec M. André Mayer, et portant sur des cobayes et lapins transportés rapidement à 4000 mètres, ou laissés plus d'un mois à 2000 mètres, nous avons étudié le sang périphérique et le sang du cœur, et montré qu'il n'existait qu'une pseudo-hyperglobulie des altitudes. L'étude de la moelle osseuse de ces animaux nous a montré qu'il n'existait, même après un séjour prolongé, aucune figure de néoformation sanguine, et confirme ainsi les résultats fournis par les numérations sanguines. Nous ajouterons que nos conclusions, qui contredisaient l'opinion acquise depuis les travaux de Jolyet, ont été depuis contrôlées par Zunst et adoptées par le plus grand nombre des physiologistes.

OUVRAGES DIDACTIQUES ET REVUES

Article **Méningite tuberculeuse** du *Traité des maladies de l'Enfance* (avec M. Méry), Masson, éd.

Articles **pleurésies, pneumonie, broncho-pneumonie, congestion pulmonaire**, de la *Pratique des Maladies des Enfants* (avec M. Jean Hallé). Baillière, éd.

Anticorps, Antigènes et déviation du Complément. Monogr. n° 55, Masson (3e édition).

L'anaphylaxie et les réactions anaphylactiques. Monogr. n° 56, Masson (2e édition).

Technique du diagnostic par la déviation du Complément, 1 vol. illustré, Masson, 1910.

Les poisons tuberculeux dans leurs rapports avec l'anaphylaxie et l'immunité. Monogr. n° 66, Masson.

Différents articles et comptes rendus dans la *Presse médicale*, le *Bulletin medical*, etc.

TABLE DES MATIÈRES

72943. — Imprimerie Lahure, rue de Fleurus, 9, à Paris.